



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA**

GABRIELA KEYLLA ALVARENGA MILITÃO

**IDENTIFICAÇÃO DE MEDICAMENTOS E FATORES
DE RISCO PARA PROLONGAMENTO DE
INTERVALO QT EM PACIENTES DE UNIDADE DE
TERAPIA INTENSIVA DE UM HOSPITAL DE ENSINO**

JOÃO PESSOA - PB

JUNHO - 2018

GABRIELA KEYLLA ALVARENGA MILITÃO

**IDENTIFICAÇÃO DE MEDICAMENTOS E FATORES DE
RISCO PARA PROLONGAMENTO DE INTERVALO QT EM
PACIENTES DE UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA DE UM
HOSPITAL DE ENSINO**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Coordenação do Curso
de Farmácia, do Centro de Ciências da
Saúde, da Universidade Federal da
Paraíba, como parte dos requisitos
para obtenção do grau de Bacharel em
Farmácia.

ORIENTADORA:

Profa. Dra. Marianna Vieira Sobral

COORIENTADORA:

Me. Giovanna Gusmão Zenaide Nóbrega Albuquerque

JOÃO PESSOA - PB

JUNHO - 2018

M644i Militão, Gabriela Keyla Alvarenga.

Identificação de medicamentos e fatores de risco para prolongamento de intervalo QT em pacientes de Unidade de Terapia Intensiva de um hospital de ensino / Gabriela Keyla Alvarenga Militão. -- João Pessoa, 2018.

66f. : il. --

Orientadora : Marianna Vieira Sobral.

Coorientadora : Giovanna Gusmão Zenaide Nóbrega de Albuquerque.

Monografia (Graduação) -- UFPB/CCS.

1. Intervalo QT. 2. UTI. 3. ECG. 4. Medicamento. 5. Farmácia.

BS/CCS/UFPB

CDU: 616.12-008.3(043.2)

GABRIELA KEYLA ALVARENGA MILITÃO

**IDENTIFICAÇÃO DE MEDICAMENTOS E FATORES DE
RISCO PARA PROLONGAMENTO DE INTERVALO QT EM
PACIENTES DE UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA DE UM
HOSPITAL DE ENSINO**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Coordenação do Curso
de Farmácia, do Centro de Ciências da
Saúde, da Universidade Federal da
Paraíba, como parte dos requisitos
para obtenção do grau de Bacharel em
Farmácia.

Aprovada em: ____ de _____ de 20 ____.

Profa. Dra. Marianna Vieira Sobral (Orientadora)

(Departamento de Ciências Farmacêuticas/ CSS/ UFPB)

Me. Giovanna Gusmão Zenaide Nóbrega Albuquerque (Coorientadora)

(Hospital Universitário Lauro Wanderley)

Prof. Dr. Isac Almeida de Medeiros

(DCF/UFPB)

Profa. Dra. Ana Paula Gomes Moura

(Faculdade Nova Esperança/FACENE)

Dedico este trabalho à minha Mãe, Rita de Cássia, meu exemplo de força, de mãe, de mulher, de ser humano. O pilar que me sustenta, e que nunca me deixou cair, mesmo nos momentos mais difíceis, que eu pensei em desistir. Obrigada, Mãezinha! Eu te Amo! Não foi nada fácil. A menina que saiu do interior, carregando na mala sonhos, saudades, esperanças e incertezas, hoje dá o primeiro passo para a jornada de outras mil milhas, de novos desafios e novas metas. “Não é sobre chegar ao topo do mundo e saber que venceu. É sobre escalar e sentir que o caminho te fortaleceu”.

AGRADECIMENTOS

Por essa e tantas outras conquistas, por momentos que me foram proporcionados e por me mostrar o Seu infinito Amor, agradeço primeiramente ao meu bom Deus: Eu nada seria sem Ti, Senhor!

À Virgem Maria, minha Mãezinha do Céu, por me cobrir com o Seu Sagrado Manto e me proteger de todos os males, que de uma forma ou outra, tentaram me atingir.

Aos meus pais, Rita de Cássia e Raimundo Pedro, obrigada por serem meu alicerce, por todo amor, zelo, educação e pelas lutas diárias, por nunca deixarem que nada me faltasse; essa vitória é de vocês, foi por vocês.

Ao meu irmão, Marcos Aurélio, pelo companheirismo, carinho, cuidado, por sempre me estender a mão; e a minha irmã, Maria do Socorro (*in memoriam*), por ser meu anjo da guarda.

Aos meus tios, Acimonia, Alfrania e Jorge, por me acolher ao longo desses anos de estudo.

A todos os meus familiares por se fazerem presentes, padrinhos, primos e avós, Expedito Militão (*in memoriam*) e Raimundo Pedro (*in memoriam*).

À minha orientadora, Marianna Vieira Sobral, por toda paciência e por ter me auxiliado durante todo o trabalho.

À minha coorientadora, Giovanna Nóbrega, por me acompanhar na coleta e análise de dados.

À toda equipe da Farmácia Clínica, que me recebeu da melhor forma possível e me ajudou em tudo o que precisei.

Ao meu namorado, Ítalo Melo, que desde o início do projeto, quando ainda éramos somente amigos, me motivou dia após dia e buscou de todas as formas possíveis me ajudar, mesmo com os “puxões de orelha” quando eu não aguentava mais, até a conclusão do trabalho.

À todos os colaboradores, Dr. Alexandre Negri (Médico cardiologista do HULW), Dyego Carlos Anacleto (Farmacêutico), Thassya Matias (Graduanda em Farmácia pela UFPB), Dafne Macedo (Graduanda em Farmácia pela UFPB), que sempre estiveram dispostos a me ajudar, de forma que esse trabalho pudesse ser concretizado.

Aos meus colegas de turma, que caminharam juntos a mim durante esses longos anos.

Aos amigos, que foram verdadeiros presentes que a vida me trouxe, especialmente aos irmãos de coração: Terezinha, Vitória, Nathália e Régis.

Ao meu grupo, “Chorar não paga imposto”: Berg, Léo, Vitória, Rayanne, Rayane, Jéssyca, Yago que sempre me motivou com boas risadas, principalmente no final do curso.

À minha família em Cristo, que fui agraciada ao chegar em João Pessoa, que me aproxima a cada dia de Papai do Céu.

À minha banca maravilhosa, Prof. Dr. Isac Almeida e Profa. Dra. Ana Paula Gomes por toda contribuição para melhoria do meu trabalho.

Aos meus mestres, por toda dedicação e ensinamentos para me tornar o que sou: produtora de bem estar, manipuladora da cura e administradora da vida; FARMACÊUTICA.

E que venham... mais e novos sorrisos, histórias e pessoas!

Nunca desistir... “...porque sei em quem eu tenho colocado a minha fé e estou certo de que Ele é poderoso para guardar aquilo que me confiou, até que aquele dia chegue”. (2 Timóteo 1:12)

RESUMO

O músculo cardíaco é considerado uma bomba que promove sucessivas contrações, gerando e transmitindo potenciais de ação, o que produz os batimentos cardíacos. Ao passar pelo coração, o impulso cardíaco propaga uma corrente elétrica, da qual pequena parte é transmitida ao corpo, podendo ser registrados através do eletrocardiograma (ECG), que gera voltagens elétricas, as ondas P, Q, R, S e T. A medida entre o início do complexo QRS ao final da onda T é conhecida como intervalo QT (iQT), e corresponde à duração da atividade elétrica do ventrículo. Quando prolongado, o iQT possui relevante importância clínica, pois acarreta diversas complicações, como *Torsade de pointes* (TdP), manifestação arritmica ventricular rara identificada no ECG, e em casos mais graves, morte súbita. Medicamentos usados isoladamente ou em combinação podem aumentar o risco de prolongar o iQT e/ou causar TdP, podendo ser considerado como efeito indesejável, também associado a outros fatores. No âmbito da farmácia clínica, considera-se a importância do farmacêutico clínico no acompanhamento da farmacoterapia dos usuários, de modo a garantir a sua efetividade e segurança, através de intervenções farmacêuticas. Considerando a importância dessas alterações em usuários críticos, o objetivo geral deste trabalho foi identificar os medicamentos e fatores de risco com potencial de prolongar o intervalo QT em usuários de unidade de terapia intensiva de um hospital de ensino. O trabalho consistiu de um estudo descritivo, com delineamento transversal e abordagem quantitativa. A coleta de dados foi realizada num período de 30 dias, a partir da análise das prescrições e prontuários dos usuários (cujos critérios de inclusão definidos foram: ser maior de 18 anos e com tempo mínimo de internação de 48h) internados na UTI de um hospital de ensino no município de João Pessoa-PB. A pesquisa envolveu uma parte de revisão da literatura sobre os medicamentos usados em UTI que podem interferir com o iQT, além do monitoramento de possíveis alterações no ECG em usuários susceptíveis que estavam em tratamento, após análise de interações utilizando o software *Micromedex*®. Um total de 21 usuários foram inseridos no estudo; destes, mais da metade (n=14), faziam uso de medicamentos que podiam provocar prolongamento do iQT, prevalecendo usuários do sexo feminino (n=9), o que já corrobora como fator de risco. Considerando a faixa etária superior a 65 anos, também fator de risco, 11 dos usuários eram então idosos, sexo feminino (n=8) e sexo masculino (n=3). Foram identificadas diversas interações medicamentosas com riscos potenciais (n=7), além de associação de outros fatores que colaboram risco. Dos usuários envolvidos na pesquisa, considerando os critérios de inclusão, e pós análise do ECG, nenhum desenvolveu prolongamento do iQT. Conclui-se, portanto, que os medicamentos quando utilizados isoladamente ou em associação, podem acarretar em um intervalo QT prolongado, na presença ou não de determinados fatores considerados de risco, que apesar da identificação de ambos (medicamentos e demais fatores), não foi observado nos usuários do estudo.

Palavras-chave: Intervalo QT; UTI; ECG; Medicamentos.

ABSTRACT

The heart muscle is considered a pump that promotes successive contractions that produces the heartbeat through transmission of action potentials. When the heart impulses pass through the heart propagates an electric current, in which a small part is transmitted to the body, may be recorded through the electrocardiogram (ECG), which generates electrical voltages, P, Q, R, S, and T waves. The measurement between the beginning of the QRS complex until the end of the T wave is known as the QT interval (iQT) and corresponding to the duration of the electrical activity of the ventricle. The iQT is of clinical importance because it causes several complications when prolonged, as Torsade de pointes (TdP) what is a rare ventricular arrhythmia identified on the ECG, and in more severe cases can cause sudden death. Medicinal products used alone or in combination may increase the risk of prolonging iQT and/or causing TdP and may be considered an undesirable effect. In the field of clinical pharmacy, it is considered the importance of clinical pharmacist on accompaniment of pharmacotherapy on critical users, in order to ensure its effectiveness and safety, through pharmaceutical interventions. Considering the importance of these changes in critical patients, the overall objective of this project is to identify the medications and risk factors for QT interval prolongation on patients in the intensive care unit of the teaching hospital. The study consisted of a descriptive study, with a cross - sectional design and a quantitative approach. Data collection was performed in a period of 30 days, based on the analysis of the prescriptions and medical records of the users (whose defined inclusion criteria were: being over 18 years and with a minimum stay of 48 hours) hospitalized in the ICU of a hospital in the municipality of João Pessoa-PB. The research involved a review of the literature on ICU medications that may interfere with iQT, in addition to monitoring for possible ECG changes in susceptible users undergoing treatment, following interaction analysis using Micromedex® software. A total of 21 users were entered into the study; of these, more than half (n = 14) used medications that could provoke iQT prolongation, with female users (n = 9) prevailing, which already corroborates as a risk factor. Considering the age group over 65 years, also a risk factor, 11 of the users were then elderly, female (n = 8) and male (n = 3). Several drug interactions with potential risks (n = 7) were identified, as well as the association of other risk factors. Of the users involved in the research, considering inclusion criteria, and post-ECG analysis, none developed iQT prolongation. Therefore it is concluded that medicinal products when used alone or in combination, may cause in an extended QT interval, in the presence or not of certain factors considered at risk, that despite the identification of both (drugs and other factors), was not observed in the users of the study.

Keywords: QT interval; ICU; ECG; Medicines.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Sistema circulatório.....	17
Figura 2 -	Vista anterior do coração na cavidade torácica.....	18
Figura 3 -	Estrutura do coração. O pericárdio envolvendo o coração, na primeira imagem. Na imagem ampliada, os ventrículos, que ocupam a maior parte do coração e as veias e artérias, fixas à base.....	19
Figura 4 -	Fluxo sanguíneo: valvas envolvidas no fluxo unidirecional do sangue.....	20
Figura 5 -	Bombeamento ventricular – sístole e diástole.....	24
Figura 6 -	Condução elétrica celular no coração.....	26
Figura 7 -	Condução elétrica no coração.....	27
Figura 8 -	Acoplamento excitação-contração do coração.....	28
Figura 9 -	Potenciais de ação nas células autoexcitáveis do coração.....	30
Figura 10 -	Potencial de ação das células contráteis do coração.....	30
Figura 11 -	Eletrocardiograma. Registro dos potenciais elétricos do músculo cardíaco.....	33

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 -	Medicamentos com potenciais riscos de causar prolongamento de iQT, com suas respectivas classes e mecanismos, encontrados com maior frequência nas prescrições dos indivíduos da UTI de um hospital de ensino.....	50
Quadro 2 -	Interações medicamentosas potenciais, observadas na farmacoterapia dos indivíduos internados na UTI de um hospital de ensino, João Pessoa – PB, classificadas de acordo com sua gravidade e relevância clínica	56

LISTA DE GRÁFICOS

- Gráfico 1 -** Percentual de indivíduos que fizeram uso de um ou mais medicamentos descritos na literatura como causadores potenciais de prolongamentos de iQT, em Unidade de Terapia Intensiva de um hospital de ensino, João Pessoa – PB..... **54**
- Grafico 2 -** Número de indivíduos que apresentaram fatores de risco relacionados ao risco potencial de prolongamento do intervalo QT, em Unidade de Terapia Intensiva de um hospital de ensino, João Pessoa – PB..... **59**

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1 -** Perfil dos indivíduos internados em Unidade de Terapia Intensiva em um hospital de ensino, João Pessoa – PB..... **46**
- Tabela 2 -** Distribuição dos indivíduos que estão internados há mais de 48 horas em relação ao uso ou não uso de medicamentos com potencial de prolongar o intervalo QT, em um hospital de ensino, na cidade de João Pessoa – PB..... **47**
- Tabela 3 -** Classificação dos medicamentos utilizados pelos usuários, segundo a ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical Code*), com riscos potenciais de prolongar intervalo QT prescritos aos indivíduos internados na Unidade de Terapia Intensiva de um hospital de ensino, João Pessoa – PB..... **49**
- Tabela 4 -** Indivíduos que estão internados há mais de 48 horas que faziam uso de medicamentos com potencial de prolongar iQT e apresentaram interações medicamentosas com risco potencial de prolongar iQT, em um hospital de ensino, João Pessoa – PB..... **54**
- Tabela 5 -** Distribuição das principais interações medicamentosas com risco de prolongar iQT observadas na terapia de indivíduos internados na UTI de um hospital de ensino, João PessoaPB. **55**

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

AS	Sinoatrial
ATC	<i>Anatomical Therapeutic Chemical Code</i>
AV	Atrioventriculares
Ca²⁺	Íon cálcio
Ca²⁺v	Canal para Ca ²⁺ dependente de voltagem
CO₂	Gás carbônico
D₂	Receptor de dopamina
DC	Débito cardíaco
ECG	Eletrocardiograma
FC	Frequência cardíaca
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HULW	Hospital Universitário Lauro Wanderley
IC	Insuficiência Cardíaca
iQT	Intervalo QT
K⁺	Íon potássio
mV	milivolts
Na²⁺	Íon sódio
NaCl	Cloreto de sódio
NCC	Cotransportador de Na ⁺ -Cl ⁻
NE	Noradrenalina
NKCC2	Cotransportador de Na ⁺ -K ⁺ - 2Cl ⁻
O₂	Oxigênio
OMS	Organização Mundial da Saúde
PABA	Pteridina e ácido para-aminobenzoico
PRMs	Problemas Relacionados aos Medicamentos
QTc	Intervalo QT corrigido
hERG1	<i>human-ether-ago-go-related</i>
RMN	Reações Negativas dos Medicamentos
rRNA	Ácido ribonucleico ribossômico
RyR	Canais de rianondina
s	segundos

TdP	<i>Torsades de Pointes</i>
IOM	<i>Institute of Medicine</i>
UFPB	Universidade Federal da Paraíba
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
VS	Volume Sistólico
5-HT	5-hidroxitriptamina

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	14
2	REVISÃO DE LITERATURA.....	16
2.1	O coração como bomba.....	16
2.2	O Eletrocardiograma.....	31
2.3	Intervalo QT.....	32
2.3.1	Fatores que predispõem alterações no intervalo QT.....	35
2.3.2	Avaliação do intervalo QT (Eletrocardiograma) e diagnóstico de alterações.....	35
2.3.3	Complicações de alterações no intervalo QT para o indivíduo.....	36
2.3.4	Tratamento de <i>Torsades de pointes</i>	37
2.4	Farmácia clínica.....	37
2.4.1	Farmácia clínica na UTI.....	38
2.5	Medicamentos, usados isoladamente ou em combinação, que interferem no intervalo QT.....	40
3	OBJETIVOS.....	41
3.1	Objetivo geral.....	41
3.2	Objetivos específicos.....	41
4	CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	42
4.1	Delineamento do estudo.....	42
4.2	Local do estudo.....	42
4.3	Amostra.....	42
4.4	Critérios de inclusão	42
4.5	Critérios de exclusão.....	42
4.6	Etapas da pesquisa.....	43
4.7	Coleta de dados.....	43
4.8	Análise estatística.....	45
4.9	Expressão de dados.....	45
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	46
6	CONCLUSÕES.....	60
	REFERÊNCIAS.....	61
	APÊNDICE A - FORMULÁRIO PARA COLETA DE DADOS.....	65

1 INTRODUÇÃO

O coração é um órgão complexo responsável pela circulação do sangue por todo o corpo, assim como as trocas gasosas (gás carbônico e oxigênio), através de suas quatro câmaras: átrios (esquerdo e direito) e ventrículos (esquerdo e direito). Cada uma dessas câmaras tem sua estrutura relacionada diretamente com o tipo de função desenvolvida. De forma semelhante, os vasos sanguíneos, pelos quais o sangue é bombeado, também apresentam sua estrutura a depender das suas funções (AIRES, 2018).

As células musculares cardíacas são, na sua maioria, contráteis, no entanto, uma pequena parte é considerada especializada e possuem como função a geração espontânea de potenciais, ou seja, fazem com que haja contração do coração na ausência de um sinal (SILVERTHORN, 2017).

Os potenciais de ação gerados, responsáveis pela condução de impulsos elétricos, no entanto, podem ser observados através do registro em um biomarcador eletrocradiográfico, denominado eletrocardiograma. O eletrocardiograma registra as ondas P, Q, R, S e T, que surgem devido as despolarizações atrial e ventricular e a repolarização ventricular (GOLAN, 2014; SILVERTHORN, 2017).

O intervalo PR representa a medida entre o início da onda P e o início do complexo QRS, correspondendo ao tempo de duração da ativação atrial e o retardo fisiológico na junção atrioventricular, cujo valor normal varia de 120ms a 200ms. O iPR aumenta com a idade e sofre variação com a frequência cardíaca, demonstrando-se maior na bradicardia (maior que 210ms), caracterizando o bloqueio atrioventricular de primeiro grau (o aumento do intervalo PR, sendo com acréscimos menores acarreta no bloqueio da condução atrioventricular e dessa forma o batimento atrial não é conduzido), e menor na taquicardia (menor que 120ms), o que caracteriza a pré-excitação ventricular (PASTORE et al., 2009; FELDMAN; GOLDWASSER, 2004).

O intervalo QT (iQT) representa a duração da atividade elétrica do ventrículo, cujo valor normal deve estar entre 0,34s – 0,44s. Sua medida corresponde entre o início do complexo QRS ao final da onda T. O iQT prolongado acarreta no aumento

da duração do potencial de ação (MOHRMAN; HELLER, 2007; FRIEDMANN et al., 2016).

Algumas condições como idade, sexo feminino, condições fisiológicas e uso de medicamentos, requerem maior atenção, pelo fato de que colaboram para um risco potencial de causar um intervalo QT prolongado (MARTINS et al., 2015).

A identificação, no eletrocardiograma, de um intervalo QT prolongado deve ser estudado, uma vez que pode apresentar riscos graves, e ter como consequência o desenvolvimento de *Torsades de pointes*, assim como a ocorrência de morte súbita cardíaca (BARCELOS et al., 2009).

No âmbito da unidade de terapia intensiva, o profissional farmacêutico clínico possui papel fundamental na identificação e monitorização, relacionados à farmacoterapia, dos possíveis riscos que os medicamentos em uso podem acarretar, de forma a assegurar que o paciente esteja em segurança obtenha resultados efetivos (FERRACINI, 2011).

2 REVISÃO DA LITERATURA

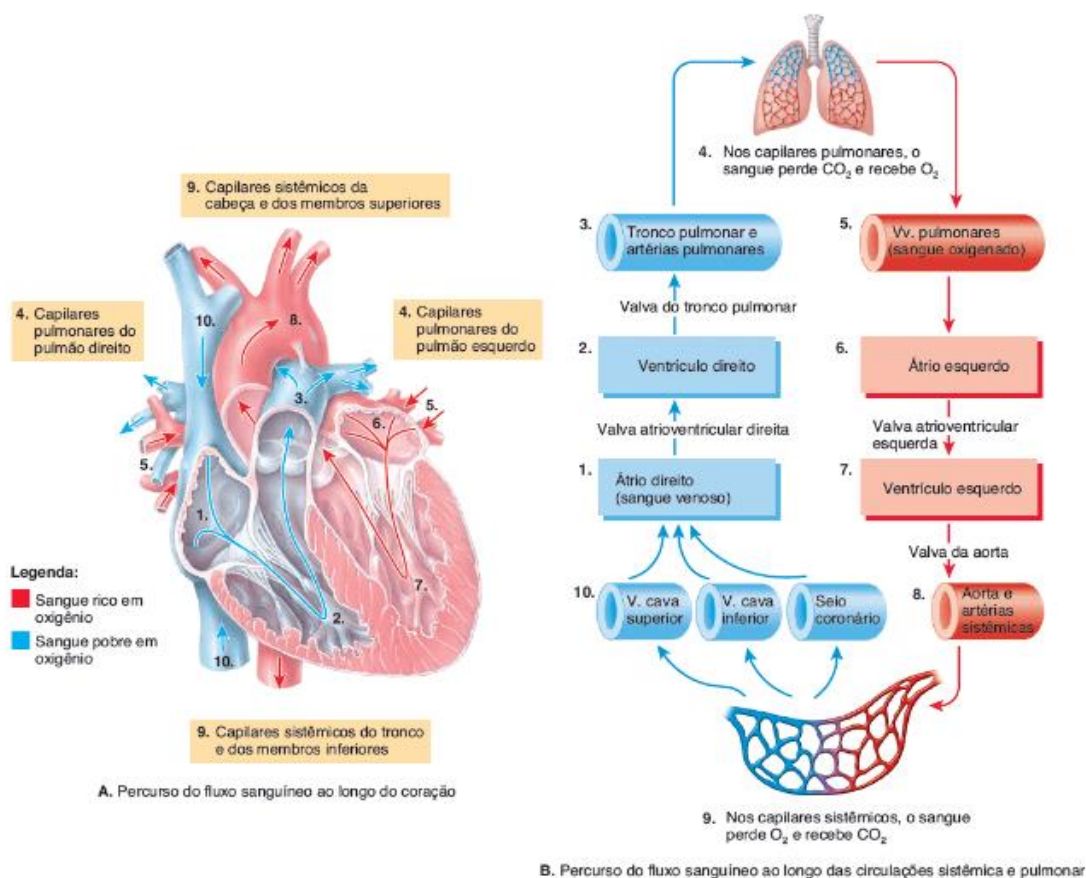
2.1 O coração como bomba

O coração funciona como uma bomba altamente especializada, autoajustável, de sucção e pressão, por meio da qual o sangue circula através dos vasos sanguíneos por todo o corpo (MOORE et al., 2014). De fato, o coração é composto por duas bombas distintas, mas que atuam em série, uma propelindo sangue pelos pulmões, para que ocorram as trocas de oxigênio (O_2) e gás carbônico (CO_2), e a outra propelindo sangue para os demais tecidos do corpo, sendo assim chamadas circulações pulmonar e sistêmica, respectivamente. Este órgão constitui, portanto, uma bomba muscular dupla: o coração direito e o esquerdo; cada qual sendo formado por um átrio e um ventrículo (KOEPPEN; STANTON, 2009).

O lado direito do coração recebe sangue pouco oxigenado (venoso) do corpo pelas veias cava superior e cava inferior e o bombeia através do tronco e das artérias pulmonares para ser oxigenado nos pulmões; enquanto isso, o lado esquerdo recebe sangue bem oxigenado (arterial) dos pulmões através das veias pulmonares e o bombeia para a aorta, de onde é distribuído para o corpo (WIDMAIER et al., 2007).

Na figura 1, pode-se observar o sistema circulatório, o trajeto que o sangue faz através do corpo.

Figura 1 - Sistema circulatório.



Fonte: Tortora; Derrickson, 2017.

Segundo Mohrman e Heller (2007), a eficácia do coração como bomba pode ser avaliada por meio do débito cardíaco (DC), que indica o fluxo sanguíneo do corpo. Normalmente, o débito cardíaco é o mesmo tanto no ventrículo direito quanto no ventrículo esquerdo.

O débito cardíaco pode ser calculado de acordo com a fórmula a seguir:

$$\text{Débito cardíaco (DC)} = \text{frequência cardíaca (FC)} \times \text{volume sistólico (VS)}$$

- Frequência cardíaca = batimentos por minuto;
- Volume sistólico = mL por batimento, ou por contração.

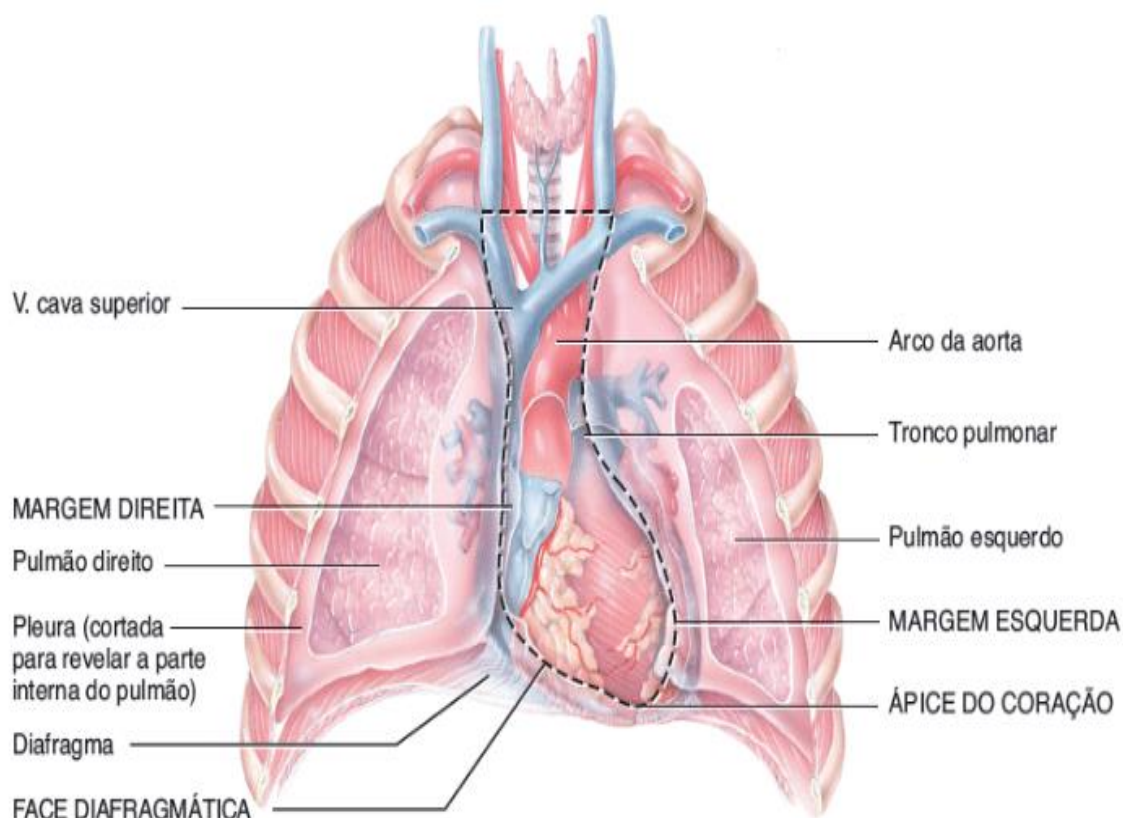
(MOHRMAN; HELLER, 2007).

▪ Anatomia do coração: parede cardíaca, divisão em cavidades, valvas

Do ponto de vista anatômico, o coração é um órgão muscular localizado no mediastino, que se estende do esterno da coluna até a coluna vertebral, próximo à linha média do tórax, sobre o diafragma e entre os pulmões; seu ápice encontra-se voltado para o lado esquerdo do corpo e para baixo, enquanto a base, que é mais larga, encontra-se por trás do osso esterno (TORTORA; DERRICKSON, 2017). Tem o tamanho aproximado de uma mão adulta fechada, com as medidas: 12,5 cm de comprimento, 9 cm de largura em seu ponto mais amplo, e 6 cm de espessura, e peso variando de 225 g a 340 g, a depender de fatores como gênero e idade (WILLIAMS; WILKINS, 2012).

Na figura 2, observa-se a vista anterior do coração na cavidade torácica.

Figura 2 - Vista anterior do coração na cavidade torácica.



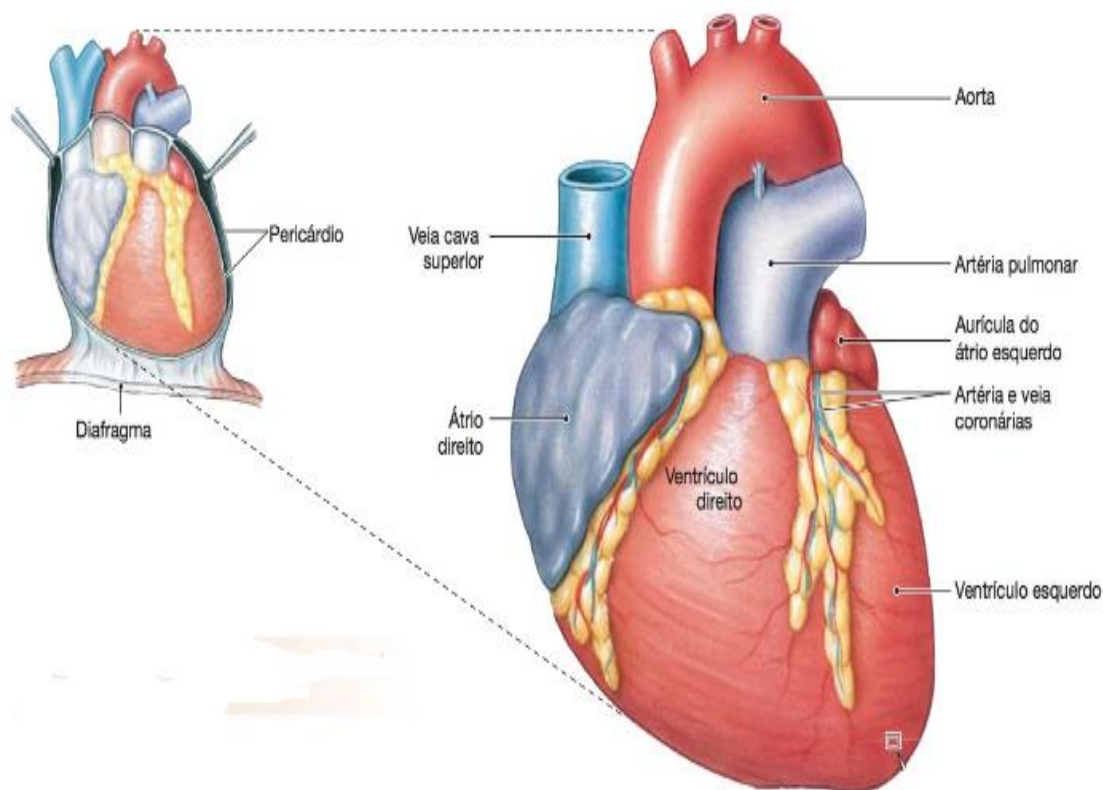
Fonte: Tortora, Derrickson, 2017.

O coração é envolvido por um saco membranoso resistente e cheio de líquido, denominado pericárdio, que pode ser dividido em pericárdio fibroso

(fornece proteção e sustenta o coração no mediastino) e pericárdio seroso (composto por duas lâminas, a lâmina parietal do pericárdio seroso e a lâmina visceral do pericárdio seroso) (WIDMAIER et al., 2007). Este líquido tem como função a lubrificação da parte externa do coração, uma vez que ocorre batimento no interior do saco pericárdico (MOHRMAN; HELLER, 2007). Possui ainda dois conjuntos de valvas, dos quais segue o fluxo unidirecional. Os principais vasos sanguíneos, artérias e veias, se fixam à base do coração (SILVERTHORN, 2017).

Na Figura 3, observa-se a estrutura do coração: o coração envolvido pelo pericárdio; e de forma ampliada, os ventrículos e as veias e artérias, fixas à base.

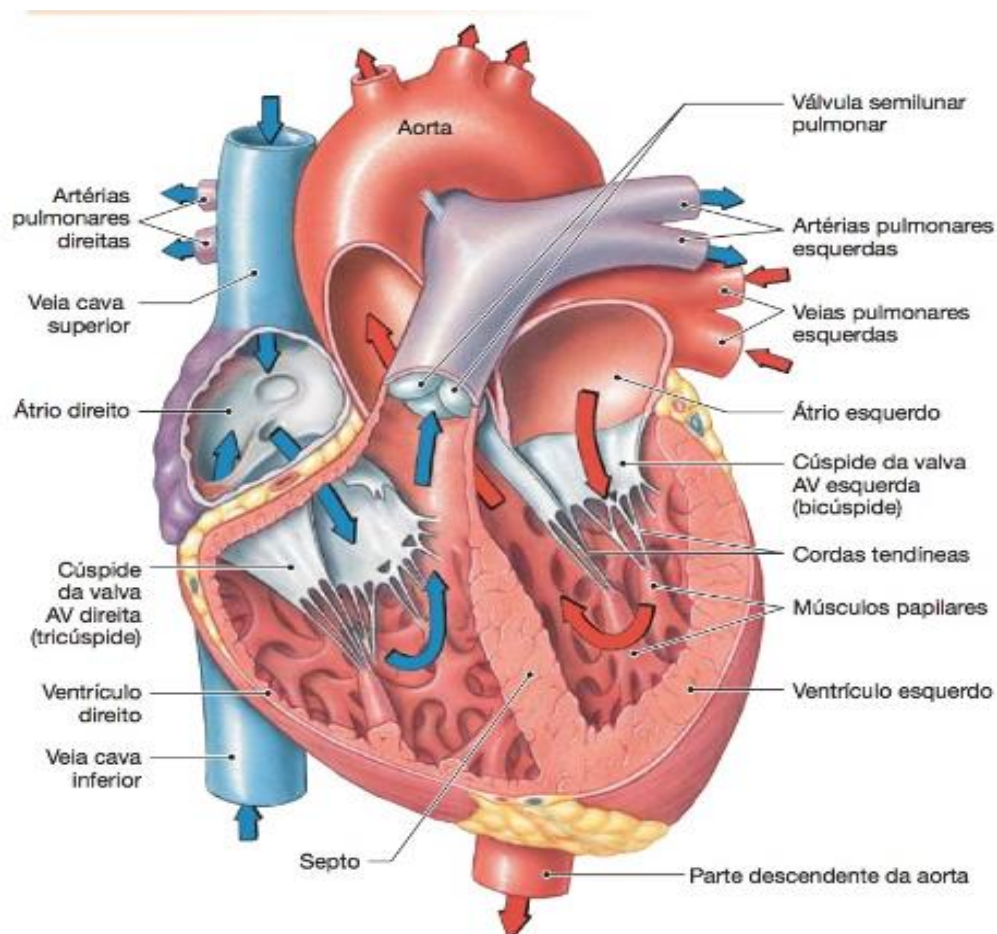
Figura 3 - Estrutura do coração. O pericárdio envolvendo o coração, na primeira imagem. Na imagem ampliada, os ventrículos, que ocupam a maior parte do coração e as veias e artérias, fixas à base.



Fonte: Silverthorn, 2017.

Na Figura 4, pode-se observar o caminho que o sangue percorre no coração e o conjunto de valvas que envolve o fluxo unidirecional.

Figura 4 - Fluxo sanguíneo: valvas envolvidas no fluxo unidirecional do sangue.



Fonte: Silverthorn, 2017.

A parede cardíaca é constituída de três camadas: a camada interna e mais fina, denominada epicárdio, formada por endotélio e tecido conjuntivo, contendo vasos sanguíneos, vasos linfáticos e vasos que irrigam o miocárdio; a camada intermediária, chamada miocárdio, por sua vez, é espessa e formada de tecido muscular, responsável pela ação de bombeamento do coração; e a camada externa, endocárdio, que, assim como a interna, é fina e constituída pela lâmina visceral do pericárdio seroso, que fornece um revestimento liso para as câmaras do coração e abrange as valvas cardíacas (MOORE et al., 2014).

Sendo assim, o coração é constituído, em sua maior parte, pelo miocárdio e recoberto por camadas finas de tecido epitelial e conectivo (TORTORA; DERRICKSON, 2017).

O miocárdio é composto por três tipos principais de músculo: o músculo atrial, o músculo ventricular e as fibras especializadas excitatórias e condutoras (GUYTON; HALL, 2006). Suas fibras musculares são formadas por diversas células individuais, que possuem ramificações, apenas um núcleo e ligam-se uma à outra por junções especializadas, os discos intercalares; seu músculo é estriado e possui miofibrilas formadas por filamentos de actina e miosina (SILVERTHORN, 2017).

Apresenta-se constituído por dois sincícios: o sincício atrial, que forma a parede dos átrios e o sincício ventricular, que forma a parede dos ventrículos (DOUGLAS, 2006).

O coração é formado por quatro câmaras: átrio direito e esquerdo (responsáveis por receber o sangue das veias), ventrículo direito e esquerdo (responsáveis pelo bombeamento do fluxo sanguíneo) (FOX, 2007).

Pode-se considerar também sua divisão em quatro faces: face esternocostal (anterior), formada principalmente pelo ventrículo direito, profunda ao esterno e às costelas; face diafragmática (inferior), formada principalmente pelo ventrículo esquerdo e em parte pelo ventrículo direito, entre o ápice e a margem direita e se apoia principalmente no diafragma; margem pulmonar direita, formada principalmente pelo átrio direito, voltada para o pulmão direito e estendendo-se da face inferior à base; e margem pulmonar esquerda, formada principalmente pelo ventrículo esquerdo, forma a impressão cardíaca do pulmão esquerdo, voltada para o pulmão esquerdo e se estende da base ao ápice (MOORE et al., 2014).

O **átrio direito** possui em seu interior uma parte posterior lisa e pouco espessa, da qual partem as veias cavas superior e inferior e o seio coronário e uma parede anterior muscular, rugosa, formada pelos músculos pectíneos (TORTORA; DERRICKSON, 2017).

O **ventrículo direito**, em sua margem superior, possui uma afilação e forma um cone arterial, denominado infundíbulo, que é conduzido até o tronco

pulmonar; recebe sangue do átrio direito através da valva atrioventricular direita (tricúspide) (FOX, 2007; TORTORA; DERRICKSON, 2017).

A maior parte da base do coração é formada pelo **átrio esquerdo**. Sua parede é ligeiramente mais espessa do que a do átrio direito; apresenta ainda um septo interatrial que se inclina posteriormente e para a direita, e uma valva atrioventricular esquerda pela qual ocorre a transferência de sangue oxigenado do átrio esquerdo, vindo das veias pulmonares, para o ventrículo esquerdo (SANTOS, 2014; TORTORA; DERRICKSON, 2017).

Por sua vez, o **ventrículo esquerdo** forma o ápice do coração. Em seu interior apresenta-se com: paredes duas a três vezes mais espessas do que as do ventrículo direito e cobertas principalmente por uma tela de trabéculas cárneas que são mais finas e mais numerosas, uma cavidade cônica mais longa, músculos papilares anteriores e posteriores maiores, ambos em relação aos do ventrículo direito. Possui uma saída superoanterior, não muscular, de parede lisa, denominado vestíbulo da aorta. O sangue passa do ventrículo esquerdo pela valva da aorta na sua parte ascendente. O sangue restante passa para o arco da aorta e parte descendente da aorta, cujos ramos o leva para o corpo (TORTORA; DERRICKSON, 2017).

A parede do coração também contém tecido conjuntivo denso que forma o esqueleto fibroso do coração (MOORE et al., 2014). O esqueleto fibroso é responsável por formar uma base estrutural para as valvas cardíacas, evitar o estiramento excessivo das valvas enquanto o sangue passa por elas, formar ponto de inserção para os feixes de fibras musculares cardíacas e atua como um isolante elétrico entre as câmaras cardíacas (TORTORA; DERRICKSON, 2017).

O coração é composto de quatro valvas, duas destas denominadas valvas atrioventriculares (AV), localizadas entre o átrio e o ventrículo, tanto direito como esquerdo, além da valva da aorta e valva do tronco pulmonar, estas, portanto, denominadas valvas semilunares (KOEPPEN; STANTON, 2009). Cada uma dessas valvas possui a função de assegurar o fluxo unidirecional de sangue, ao abrirem-se, possibilitando sua passagem e fechando-se, posteriormente, para evitar o refluxo (SILVERTHORN, 2017).

As valvas atrioventriculares direita e esquerda, respectivamente, podem ser: tricúspide (que separa o ventrículo direito do átrio direito) e bicúspide (mitral),

que separa o ventrículo esquerdo do átrio esquerdo. A valva da aorta está entre ao ventrículo esquerdo e a aorta, e a do tronco pulmonar entre o ventrículo direito e a artéria pulmonar; esta, no entanto, impede que o sangue volte para os ventrículos após contração (SANTOS, 2014).

▪ O sistema circulatório e o ciclo cardíaco

O sistema circulatório é constituído por vasos sanguíneos, células e plasma, que estão conectados a uma bomba, o coração. Sua principal função é o transporte de substâncias pelo corpo. Assim, o sangue flui pelo sistema por meio da pressão que é gerada no coração. Nos pulmões, o sangue captura O_2 e no intestino, nutrientes, que são direcionados para as células, ao mesmo tempo em que ocorre a remoção de resíduos e a excreção de calor (KOEPPEN; STANTON, 2009).

No sistema circulatório, o transporte de substâncias podem se dar de três formas: substâncias que entram no corpo, substâncias que são transportadas de célula para célula e substâncias que saem do corpo (SILVERTHORN, 2017).

O sistema circulatório segue um fluxo unidirecional, no qual as artérias são os vasos responsáveis por levar o sangue do coração, enquanto as veias trazem o sangue para o coração (WILLIAMS; WILKINS, 2012).

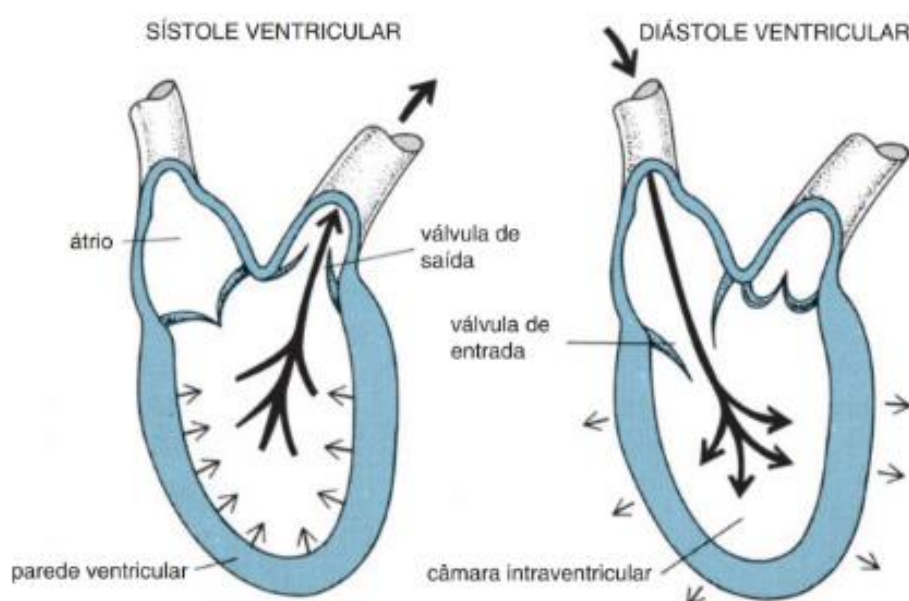
De acordo com os princípios de Santos (2014), o sangue que chega dos vasos para o coração é recebido pelo átrio direito, enquanto o bombeamento para dentro dos vasos é feito pelo ventrículo direito. No lado direito do coração, o sangue chega dos tecidos e segue para os pulmões, para ser oxigenado. Os pulmões enviam o sangue recém oxigenado para o coração, que é recebido pelo lado esquerdo e bombeado para fora do ventrículo esquerdo, entrando na grande artéria, aorta, que sofre ramificações sucessivas até chegar aos capilares; o oxigênio sai do sangue e segue para os tecidos. Dos capilares, o sangue passa para o lado venoso, num fluxo de pequenas para grandes veias, cuja junção destas, da parte superior, forma a veia cava superior, enquanto as da parte inferior formam a veia cava inferior, e ambas entram no átrio direito.

Há dois tipos de circulação: a circulação pulmonar e a circulação sistêmica (GUYTON; HALL, 2006). Na circulação pulmonar, os vasos partem do ventrículo

direito para os pulmões e outros voltam para o átrio direito. Na circulação sistêmica, os vasos levam o sangue do lado esquerdo do coração até os tecidos e o sangue volta para o lado direito (MOORE et al., 2014).

O sangue flui dos átrios para os ventrículos e os acontecimentos decorrentes entre o começo de um batimento e o subsequente é chamado ciclo cardíaco, que consiste no período de relaxamento (diástole), no qual o coração se enche de sangue e em seguida pela contração (sístole), iniciado com o potencial de ação no nodo sinusal (GUYTON; HALL, 2006), como pode ser observado na Figura 5.

Figura 5 - Bombeamento ventricular – sístole e diástole.



Fonte: Mohrman; Heller, 2007.

A tensão que o músculo cardíaco sofre ao se contrair é dita pré carga (diastólica); em contrapartida, quando o músculo exerce sua força contra uma carga chama-se pós carga (sistólica) (CONSTANZO, 2018).

Durante o ciclo cardíaco, o sangue flui da região de maior para a região de menor pressão; contudo, a pressão cardíaca eleva-se com a contração do coração, enquanto o relaxamento causa sua diminuição (SILVERTHORN, 2017).

De acordo com Silverthorn (2017), o ciclo cardíaco pode ser dividido em cinco fases, a saber:

- 1- O coração em repouso: diástole atrial e ventricular;

- 2- Término do enchimento ventricular: a sístole atrial;
- 3- Contração ventricular inicial e o primeiro som cardíaco;
- 4- O coração bombeia: ejeção ventricular;
- 5- Relaxamento ventricular e o segundo som cardíaco.

Silverthorn (2017) descreve as fases do ciclo cardíaco como: **Fase 1:** início do ciclo cardíaco - os átrios e os ventrículos encontram-se em fase de relaxamento. **Fase 2:** 80% do sangue entra nos ventrículos no período de relaxamento atrial, e o enchimento dos outros 20% ocorre com a contração atrial, com o aumento da pressão. **Fase 3:** com a contração atrial, a onda de despolarização desloca-se até o ápice do coração (nó AV – ramos do fascículo AV – fibras de *Purkinje*); dá-se início a sístole ventricular no momento em que o sangue é empurrado para cima em sentido à base. **Fase 4:** com a contração ventricular, uma pressão é gerada e as valvas semilunares são abertas, empurrando assim o sangue para as artérias. As valvas AV encontram-se fechadas e o enchimento atrial prossegue. **Fase 5:** a repolarização e o relaxamento dos ventrículos ocorrem ao final de sua ejeção, havendo, portanto, a diminuição da pressão.

O relaxamento do ventrículo diminui a pressão, tornando-se inferior à pressão atrial, abrindo as valvas AV. O sangue acumulado nos átrios durante a contração ventricular flui para os ventrículos e dá-se início novamente ao ciclo cardíaco (MOURÃO Jr.; ABRAMOV, 2011).

O impulso cardíaco propicia a contração e conseqüentemente bombeia o sangue para o interior dos ventrículos (ocorre a aproximação entre o ápice e a base, propelindo o sangue para fora, por meio de aberturas localizadas nos ventrículos) possibilitando os átrios agirem como bomba para os ventrículos, que fornecem assim a força para impulsionar o fluxo sanguíneo pelo corpo (BRUNTON et al., 2012; MOHRMAN; HELLER, 2007; TORTORA; DERRICKSON, 2017).

A frequência cardíaca é determinada pelo nó sinoatrial (SA). A frequência de disparo de impulsos pelo nó SA é de 70 por minuto (que não chegam aos ventrículos). Nos ventrículos, as células excitáveis disparam impulsos cerca de 35

vezes a cada minuto (BRUNTON et al., 2012; SILVERTHORN, 2017; TORTORA; DERRICKSON, 2017).

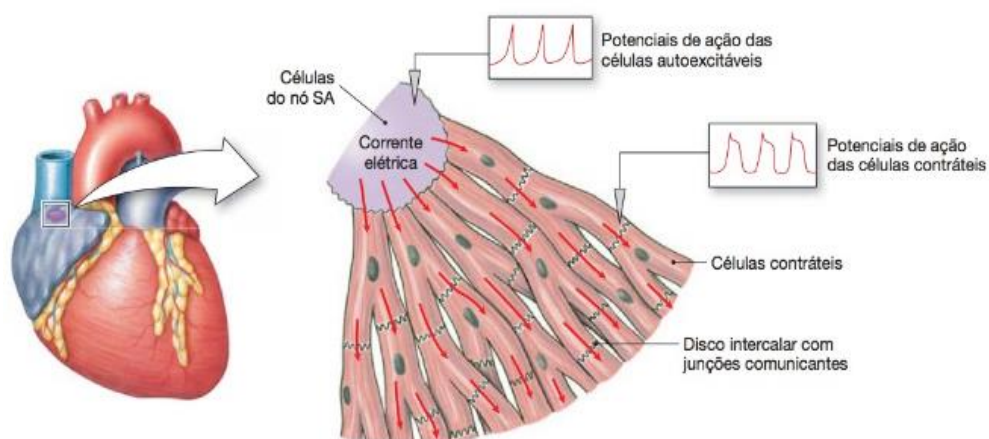
▪ O músculo cardíaco e a condução elétrica

A maior parte do coração, também denominado miocárdio, é composta por células musculares cardíacas (WIDMAIER et al., 2007). Os potenciais de ação do miocárdio variam de acordo com o tipo de célula: células contráteis ou autoexcitáveis. As células autoexcitáveis, também conhecidas como células marcapasso, são pequenas e apresentam poucas fibras contráteis; já as células contráteis possuem fibras organizadas em sarcômero (SILVERTHORN, 2017).

No nó sinoatrial (SA) ocorre uma despolarização espontânea, acarretando na produção de potenciais de ação, por células cardíacas especializadas, do tipo autoexcitáveis, que conduzem o impulso elétrico e conseqüentemente gera os batimentos cardíacos. Individualmente, as células cardíacas, contráteis e autoexcitáveis, sofrem ramificação e se unem com as que estão próximas formando uma rede complexa, denominada discos intercalares, que por sua vez são formados por desmossomos e junções comunicantes; estas últimas são as responsáveis pela propagação do potencial (FOX, 2007; SILVERTHORN, 2017).

Na Figura 6, pode-se observar como ocorre a condução elétrica na célula do miocárdio.

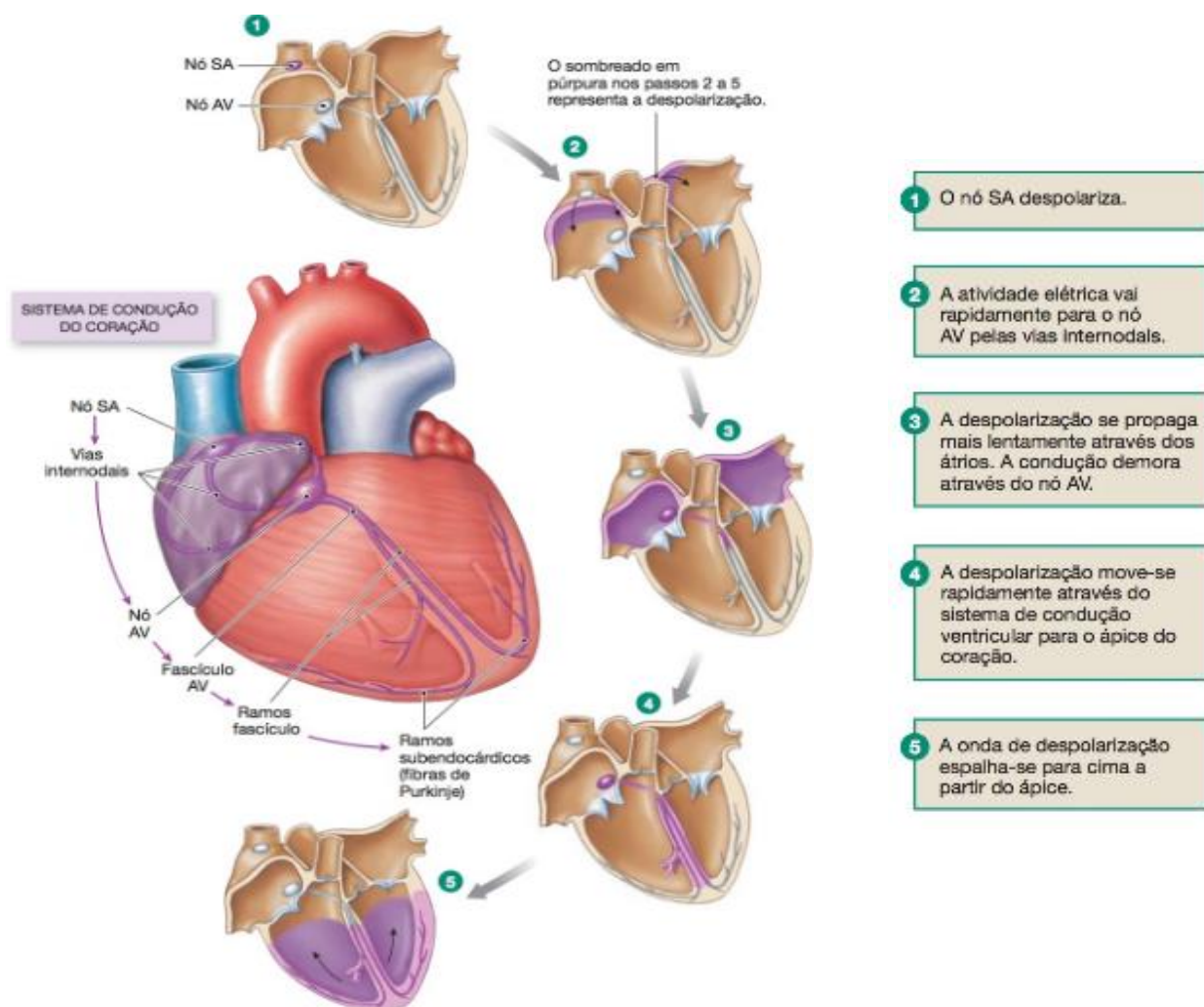
Figura 6 - Condução elétrica celular do coração.



Fonte: Silverthorn, 2017.

Na Figura 7, observa-se a a condução elétrica no coração.

Figura 7 - Condução elétrica no coração.



Fonte: Silverthorn, 2017.

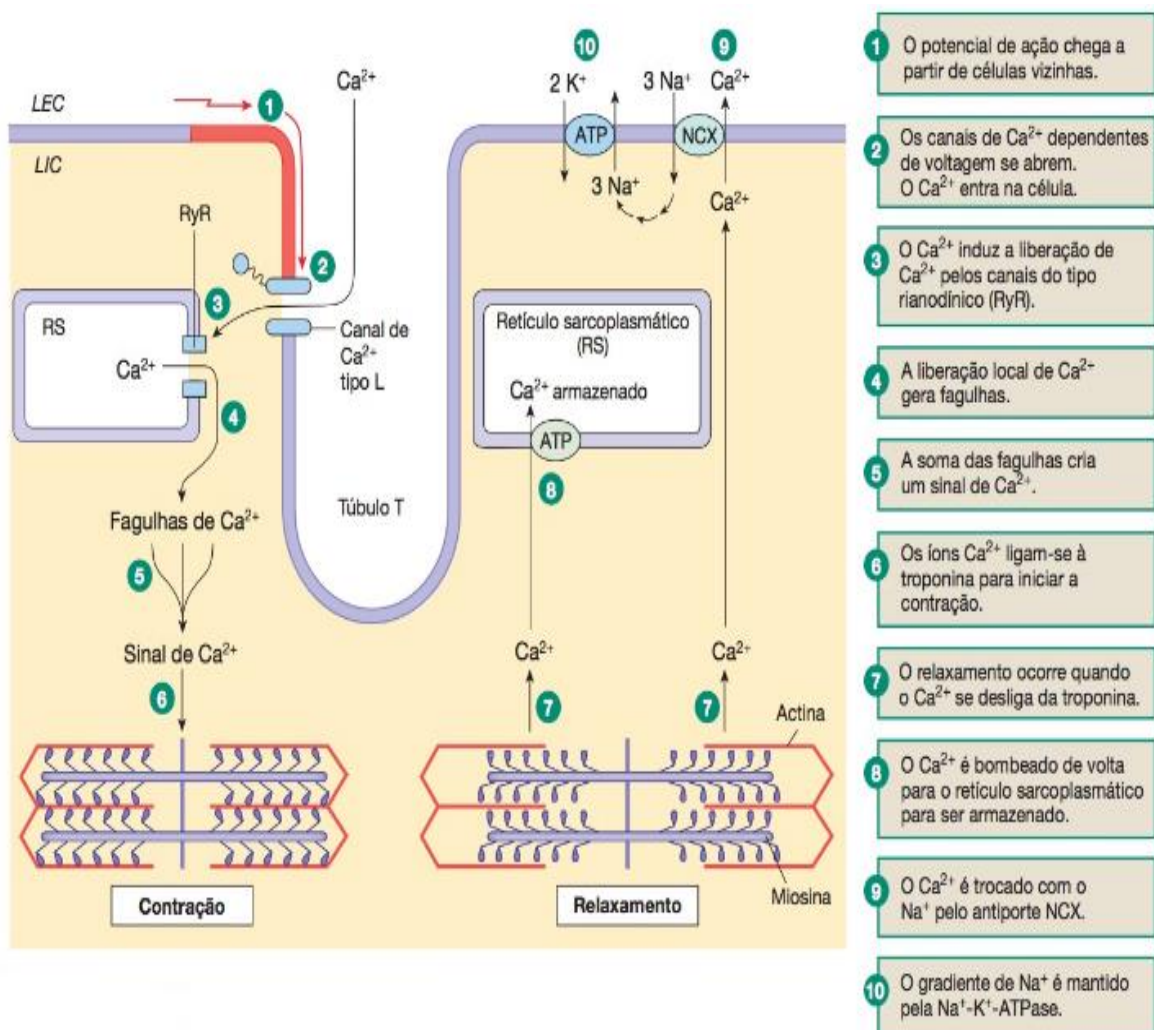
A entrada do Ca^{2+} (íons cálcio) representa uma característica do acoplamento excitação-contração do coração. O potencial de ação ao chegar numa célula contrátil, proveniente das adjacentes, percorre os túbulos T através da movimentação pelo sarcolema; então, os canais de Ca^{2+} dependentes de voltagem (Ca^{2+}_v) se abrem e o Ca^{2+} entra nas células, induzindo,

consequentemente a liberação de íons Ca^{2+} por RyR (canais de rianondina), presentes no retículo sarcoplasmático da célula (SILVERTHORN, 2017).

O Ca^{2+} que estava armazenado no retículo sarcoplasmático, segue em direção ao citosol, gerando impulso de Ca^{2+} . No citosol, o Ca^{2+} se liga à troponina, formando assim pontes cruzadas e dando início à contração. Ao diminuírem as concentrações de Ca^{2+} no citoplasma, o Ca^{2+} desliga-se da troponina, a miosina libera a actina, voltando assim à posição de relaxamento (BRUNTON et al., 2012; SILVERTHORN, 2017).

O acoplamento excitação-contração no músculo cardíaco pode ser visto detalhadamente na Figura 8:

Figura 8 - Acoplamento excitação-contração do coração.



Fonte: Silverthorn, 2017.

O início do potencial de ação é causado pela abertura dos canais rápidos de Na^{2+} e os canais lentos de Ca^{2+} ; consequentemente diminuindo a permeabilidade celular aos íons K^+ . A atividade elétrica é responsável pelas contrações cardíacas, e a condução elétrica no coração dá-se início com o potencial de ação em uma célula autoexcitável (WILLIAMS; WILKINS, 2012; SILVERTHORN, 2017).

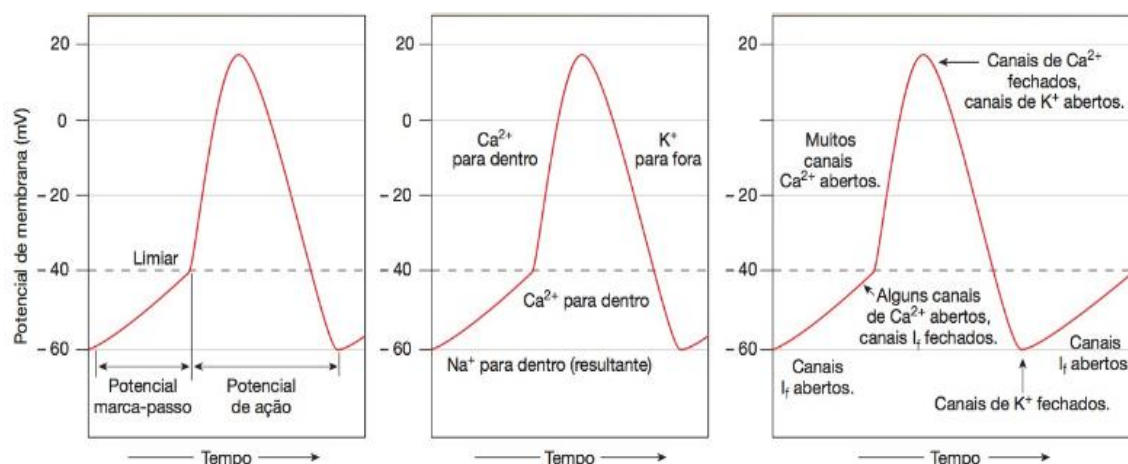
O potencial de ação gerado espontaneamente numa célula autoexcitável confere um potencial de membrana instável, começando em -60 mV e subindo lentamente até o limiar denominado potencial marcapasso, por não manter-se em um valor constante. Quando ocorre a despolarização do potencial marcapasso até o seu limiar, o potencial de ação disparado pelas células autoexcitáveis dá início à condução elétrica. As células autoexcitáveis cardíacas possuem canais diferentes, conhecidos como canais I_f (assim chamados por permitirem que a corrente I flua), e são permeáveis ao K^+ e ao Na^+ . Os canais I_f encontram-se abertos quando o potencial de membrana celular é -60 mV (BRUNTON et al., 2012; SILVERTHORN, 2017).

O potencial de ação das células autoexcitáveis tem uma fase de despolarização rápida devido à entrada de íons Na^{2+} e repolarização rápida resultante da saída de íons K^+ da célula (WILLIAMS; WILKINS, 2012). Ao se abrirem, os canais I_f (inicialmente em -60 mV) possuem elevado influxo de Na^+ em relação ao efluxo de K^+ . Quanto mais positivo for se tornando o potencial de membrana, vai ocorrendo o fechamento de canais I_f e abertura de alguns canais para Ca^{2+} , resultando na despolarização lenta das células autoexcitáveis e consequentemente o potencial de membrana vai seguindo em sentido ao limiar, que ao alcançar, resulta na abertura de outros canais para Ca^{2+} (BRUNTON et al., 2012; SILVERTHORN, 2017).

Ao se fecharem os canais para Ca^{2+} , abrem-se os canais par K^+ , e o resultado do efluxo de K^+ confere à repolarização do potencial de ação autoexcitável. A velocidade de despolarização das células marcapasso determina a frequência da contração cardíaca (MOHRMAN; HELLER, 2007; SILVERTHORN, 2017).

Na Figura 9, pode ser visto o potencial de ação das células autoexcitáveis do coração.

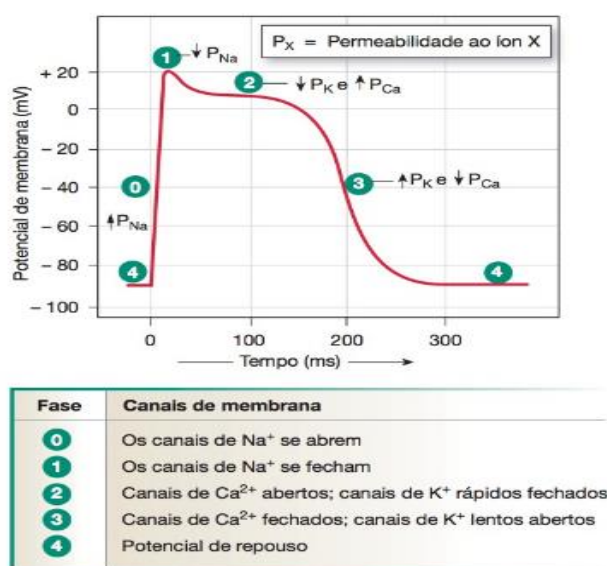
Figura 9 - Potenciais de ação nas células autoexcitáveis do coração.



Fonte: Silverthorn, 2017.

As células cardíacas contráteis possuem um potencial de ação prolongado, resultado da entrada de Ca^{2+} e que se divide em 5 fases: fase 4, potencial de membrana em repouso; fase 0, despolarização; fase 1, repolarização inicial; fase 2, platô e fase 3, repolarização rápida (KOEPPEN; STANTON, 2009). O potencial de ação das células contráteis cardíacas pode ser observado na Figura 10.

Figura 10 - Potencial de ação das células contráteis do coração.



Fonte: Silverthorn, 2017.

Ao mesmo tempo que um potencial de ação se espalha pelo músculo cardíaco, propaga-se também para o interior de suas fibras, através das membranas dos túbulos T (que agem sobre os túbulos sarcoplasmáticos, liberando íons Ca^{2+} para o sarcoplasma, através do retículo sarcoplasmático. Esses íons, por sua vez, se difundirão pelas miofibrilas, provocando reações que irão promover um deslizamento entre as fibras de actina e miosina, gerando a contração muscular. A força de contração depende da concentração de íons Ca^{2+} (GUYTON; HALL, 2006).

Uma onda de contração segue posteriormente a uma onda de despolarização por meio de junções comunicantes em discos intercalares (através de um sistema de condução formado por fibras autoexcitáveis, que não são capazes de se contrair), passando do átrio para os ventrículos (WIDMAIER et al., 2007). As fibras de *Purkinje* são responsáveis por transmitir os sinais elétricos, de até 4 ms, partidos do fascículo atrioventricular (feixe de His), que logo após se dividem e se espalham pelas células contráteis, ocorrendo a contração dos ventrículos concomitantemente (DOUGLAS, 2006).

2.2 O Eletrocardiograma

Os potenciais de ação, ao se propagarem pelo coração, produzem correntes elétricas que podem ser detectadas na superfície do corpo (WILLIAMS; WILKINS, 2012). As atividades elétricas podem ser detectadas e registradas por meio do eletrocardiograma (ECG) (SILVERTHORN, 2017).

Em um registro eletrocardiográfico, três ondas aparecem a cada batimento cardíaco: a **onda P**, que se caracteriza por um pequeno desvio para cima no ECG e representa a despolarização atrial, propagando-se do nó SA ao longo das fibras contráteis em cada átrio; o **complexo QRS**, iniciando-se com uma deflexão para baixo, apresentando-se como uma grande onda vertical triangular, e finalizando como uma onda descendente, o que representa a despolarização ventricular rápida (pela propagação do potencial de ação através das fibras contráteis ventriculares); e a **onda T**, desvio para cima em forma de cúpula, indicando a repolarização ventricular, que ocorre com o relaxamento ventricular, sendo

menor e mais larga do que o complexo QRS (MOHRMAN; HELLER, 2007; THALER, 2012).

O complexo QRS, por sua vez, representa primeiramente a despolarização do septo interventricular pelo fascículo septal do ramo esquerdo, apresentando-se frequentemente, mas não obrigatoriamente, três ondas, sendo estas as ondas Q, se a primeira deflexão for para baixo; R, se a primeira deflexão for para cima e S, quando qualquer outra deflexão for para baixo, devido a repolarização ser mais lenta do que a despolarização. No período de platô, o traçado do ECG apresenta-se reto (THALER, 2012).

Ao lê-se um ECG, as ondas podem indicar anomalias, a depender de seu tamanho (FRIEDMANN et al., 2016).

O eixo vertical de um ECG mede a sua voltagem. Um quadrado pequeno representa 0,1 mV, e um quadrado grande, 0,5 mV (durando 0,2 s o maior e 0,04 s o menor (REIS et al., 2013).

O ECG consiste em 12 derivações, determinadas pela disposição dos eletrodos no corpo: dois eletrodos são colocados nos braços, dois nas pernas e seis são colocados no tórax, denominados, assim, derivações pericordiais (WILLIAMS; WILKINS, 2012; THALER, 2012).

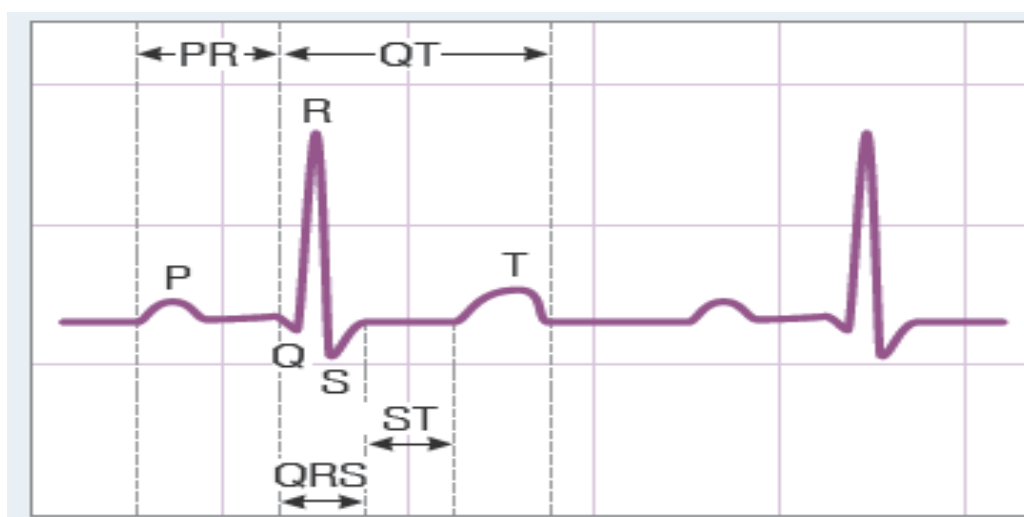
De acordo com Thaler (2012), há três tipos de derivações regulares, apresentadas da seguinte forma: a derivação I (o braço esquerdo positivo e o braço direito negativo, com ângulo 0°); a derivação II (as pernas positivas e o braço direito negativo, com ângulo de 60° ; e a derivação III (as pernas positivas e o braço esquerdo negativo, com ângulo de 120°); no entanto, outras derivações aumentadas dos membros aparecem de forma diferente: a derivação aVL (braço esquerdo positivo e os outros membros negativos, com ângulo de -30° ; a derivação aVR (braço direito positivo e os outros membros negativos, com ângulo de -150° ; e a derivação aVF (pernas positivas e os outros membros negativos, com ângulo de $+90^{\circ}$).

2.3 Intervalo QT

O intervalo QT (iQT) representa um biomarcador eletrocardiográfico, e corresponde à duração da atividade elétrica do ventrículo, cujo valor normal deve

ser menor ou igual a 0,44s (entre 0,34s – 0,44s). O intervalo QT se estende do início do complexo QRS até o final da onda T, é o tempo a partir do início da despolarização ventricular (influxo dos íons sódio, (Na^+) para a célula) até o fim da repolarização ventricular (efluxo dos íons potássio (K^+), em parte contrabalanceado pelo influxo dos íons cálcio, (Ca^{2+}), prevalecendo a saída de íons K^+ , levando a célula ao potencial de repouso) (FRIEDMANN et al., 2016). A figura 11 demonstra as atividades elétricas cardíacas registradas pelo eletrocardiograma (GOLAN, 2014).

Figura 11 - Eletrocardiograma. Registro dos potenciais elétricos do músculo cardíaco.



Fonte: Golan, 2014.

O intervalo QT prolongado associa-se à pós-despolarização precoce, implicado pelo aumento da duração do potencial de ação, que são determinados por correntes iônicas geradas por fluxos de Na^+ , K^+ , Ca^{2+} e Cl^- ; portanto, canais iônicos alterados e proteínas reguladoras podem modificar a repolarização (reduzindo) e a despolarização ventricular, identificado, dessa forma, pelo intervalo QT prolongado, que promove potenciais de ação maiores (ZHANG et al., 2011; SILVA, 2014).

Intervalos QT longos geram potenciais de ação ventricular maiores e uma diminuição na repolarização (SILVA, 2014; LEMOS et al., 2013).

O diagnóstico de iQT prolongado apresenta riscos graves, como a ocorrência de morte súbita, devido arritmias ventriculares malignas,

principalmente a taquicardia ventricular polimórfica, conhecida como *Torsades de pointes* (BARCELOS et al., 2009).

Medicamentos podem tornar o potencial de ação ventricular e o intervalo QT prolongados através de mecanismos iônicos. Na célula, a repolarização dos miócitos ocorre, de forma predominante, devido a saída dos íons K^+ , pelos canais para potássio. Esses canais apresentam diversos subtipos, que estão presentes no coração. Algumas correntes de K^+ (I_{Kr} , I_{Ks}), subtipos da corrente retificadora retardada, participam da repolarização dos ventrículos. I_{Kr} (rápido) e I_{Ks} (lento), quando bloqueadas, implicam no prolongamento do intervalo QT. A corrente I_{Kr} tem maior predisposição de sofrer influência de fármacos, e o bloqueio gerado por essas drogas leva a um efeito pró-arritmico, manifestando dessa forma, em um intervalo QT prolongado. A repolarização ventricular quando prolongada pode acarretar na ativação de uma pós-despolarização precoce (corrente de despolarização interna), promovendo o desencadeamento de atividade (YAP; CAMM, 2003).

Portanto, a literatura descreve que durante a ocorrência de bradiarritmias, a regulação negativa das correntes repolarizantes (retificadoras retardadas de K^+ (I_{Kr} , I_{Ks}), torna o iQT prolongado e induz TdP (SUBBIAH et al., 2010).

O prolongamento do iQT pode ser induzido em *His-Purkinje* e nas células M (célula miocárdicas). As células M, por sua vez, podem gerar um prolongamento do potencial de ação, devido o bloqueio do I_{Kr} , resultando em uma recuperação da excitabilidade, acarretando em uma refratariedade da função, na camada média do miocárdio, o que pode ser a base para TdP (YAP; CAMM, 2003).

Portanto, segundo Silva (2014), fármacos que geram iQT longo bloqueiam o componente rapidamente ativado da corrente de K^+ , I_{Kr} , uma vez que, a estrutura única do canal hERG1 (*human-ether-ago-go-related*), canal responsável pelo componente rápido das correntes de K^+ retificadoras tardias dependentes de voltagem, o torna suscetível ao bloqueio, que depende da concentração extracelular de K^+ . A redução da concentração extracelular de K^+ aumenta o grau de bloqueio das correntes I_{Kr} pelos fármacos, aumentando o intervalo QT.

2.3.1 Fatores que predispõem alterações no intervalo QT

Alterações no intervalo QT, tornando-o prolongado, pode ter diversos fatores predisponentes: externos (adquiridos) e alterações genéticas (congenitas), no caso, que consiste em uma doença hereditária de canais iônicos causada por mutações nos genes que codificam proteínas dos canais transmembrana de sódio e potássio; indivíduos com QT congênito e adquirido podem resultar em manifestações clínicas relevantes por desenvolver taquicardia ventricular ou *Torsades de pointes* (tipo de arritmia ventricular rara), síncope e em último caso, morte súbita (GONZALEZ et al., 2014; THALER, 2012).

Alguns medicamentos, comorbidades (doenças: hepática, renal crônica, fibrilação atrial, Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), insuficiência cardíaca (IC); bradicardia, idade (principalmente idosos), sexo (pessoas do sexo feminino apresentam risco maior de desenvolvimento de iQT longo), alterações eletrolíticas (hipocalemia hipocalcemia, hipomagnesemia) são condições potenciais que estão relacionados com o iQT longo (THALER, 2012; FRIEDMANN et al., 2016).

2.3.2 Avaliação do intervalo QT (Eletrocardiograma) e diagnóstico de alterações

Segundo Friedmann et al. (2016), arritmias graves podem ser causadas pelo prolongamento do iQT. O iQT pode ser avaliado por meio do ECG; quando curto, o iQT pode considerar fatores como hipercalcemia, acidose metabólica ou intoxicação digitalica. De modo contrário, se iQT for prolongado, pode ser considerado o uso de medicamentos ou a presença de doenças que aumentem o iQT, ou seja, adquirido; ou síndromes genéticas podem estar relacionadas, caso congênita.

A variação da duração do iQT é inversamente proporcional à frequência cardíaca; portanto, quanto menor a FC, maior o iQT (FRIEDMANN et al., 2016).

De acordo com Silva (2014) o iQT, quando ajustado à FC, é conhecido como QT corrigido (QTc), que pode ser avaliado utilizando-se a fórmula de Bazett, como mostra a seguir:

$$QT_c = \frac{QT}{\sqrt{RR}}$$

Portanto, a fórmula de Bazett preconiza uma FC de referência, sendo RR descrito como o intervalo compreendido entre o início do complexo QRS até ao início do complexo QRS seguinte (LEMOS, 2013).

Nos homens, o valor do QTc deve ser inferior à 0,45 e nas mulheres, inferior à 0,46 (REIS et al., 2013).

2.3.3 Complicações de alterações no intervalo QT para o indivíduo

Torsades de pointes (TdP) é um tipo de arritmia ventricular rara, associada a condições como: síndromes do iQT longo (podendo, neste caso, ser de forma adquirida, devido ao uso de drogas que prolongam a repolarização ventricular, ou congênita); podendo gerar, dessa forma, fibrilação ventricular e morte súbita cardíaca (MSC) (YAP; CAMM, 2003; FRIEDMANN et al., 2016).

A morte súbita cardíaca (MSC), em último caso, consiste em consequência de arritmias ventriculares agudas graves devido ao prolongamento do iQT; pode ocorrer também o aparecimento de síncope e *Torsades de pointes*. O uso de drogas e distúrbios metabólicos, que tornam o iQT longo, são considerados como principais fatores de risco para esta condição (FRIEDMANN et al., 2016).

O risco de TdP aumenta com o aumento do QT. Considera-se risco de TdP quando a frequência cardíaca encontra-se baixa, valor de QTc superior a 500 m/seg ou há alteração no QTc superior a 60 m/seg em comparação às medidas anteriores do início do fármaco. No entanto, pode ocorrer com valores de QTc menores, podendo resultar não somente da diminuição da corrente de repolarização, pelos canais de potássio, como também pelo aumento das correntes de despolarização (aumento do influxo de íons cálcio ou sódio ou ambos) (FONSECA: SILVA, 2018).

2.3.4 Tratamento de *Torsades de pointes*

Indivíduos com TdP apresentam em seu eletrocardiograma um iQT longo, apresentando risco aumentando quando iQT > 500 ms ou esteja associado a outros potenciais fatores de risco (AZCERT, 2010).

Seu tratamento é realizado de forma agressiva, envolvendo a internação do paciente para a retirada de drogas que prolongam o iQT, portanto, supressão do agente causador da condição; administração de medicamentos (infusão de sulfato de magnésio, que visa à estabilização da membrana celular; e implantação de marca-passo definitivo, antecedido pelo uso de isoproterenol e atropina, objetivando o aumento da frequência cardíaca), de modo que evitem complicações graves, e em último caso, a morte súbita (RUSTUM; MANSUR, ANDREA, 2008; MARTINS et al., 2015).

2.4 Farmácia clínica

A Farmácia Clínica é dita como a área da farmácia voltada à ciência e prática do uso racional de medicamentos, através da prestação de cuidado ao indivíduo, de forma a otimizar a farmacoterapia, promover saúde e bem-estar, e prevenir doenças (FERRACINI, 2011).

A Sociedade Americana dos Farmacêuticos do Sistema de Saúde (ASPH) define a Farmácia Clínica como (STORPIRTIS, SÍLVIA et al., 2017):

“A ciência da saúde cuja responsabilidade é assegurar, mediante a aplicação de conhecimentos e funções relacionadas ao cuidado dos pacientes, que o uso de medicamentos seja seguro e apropriado; necessita, portanto, de educação especializada e treinamento estruturado, além da coleta e interpretação de dados, da motivação pelo paciente e de interações multiprofissionais”.

De acordo com a Resolução Nº 585 DE 29 DE AGOSTO DE 2013, do Conselho Federal de Farmácia, o farmacêutico atual, clínico, atua promovendo o cuidado direto ao indivíduo, através do uso racional de medicamentos e outras técnicas em saúde, proteção e recuperação da saúde, além da prevenção de doenças e de outros problemas de saúde.

Apesar de todas as mudanças decorrentes, as atividades clínicas estão pouco difundidas e o profissional farmacêutico, no ambiente hospitalar ainda encontra-se mais voltado às questões burocráticas e administrativas (FERRACINI; BORGES FILHO, 2011).

Considerando as diversas atividades desenvolvidas pelo profissional farmacêutico no âmbito da Farmácia Clínica, pode-se citar (STORPIRTIS, SÍLVIA et al., 2017):

- Interpretar, questionar e validar prescrições médicas;
- Monitorar a farmacoterapia dos pacientes;
- Gerenciar farmacoterapias específicas (tais como tratamentos com aminoglicosídeos, heparina, aminofilina e nutrição parenteral);
- Fornecer consultoria farmacocinética;
- Exercer atividades de farmacovigilância;
- Fornecer educação sanitária aos pacientes;
- Fornecer informações sobre medicamentos;
- Entrevistar o paciente;
- Participar de visitas clínicas;
- Conduzir estudos de utilização de medicamentos;
- Participar de pesquisas clínicas.

2.4.1 Farmácia clínica na UTI

A Farmácia Clínica na UTI é de considerável importância, uma vez que o paciente crítico necessita de cuidados maiores e monitoramento frequente para assegurar a *efetividade* no uso de medicamentos, para recuperação do dano que este tenha sofrido, bem como a *segurança*, de modo a evitar possíveis riscos que podem acarretar em formas mais graves (FERRACINI; BORGES FILHO, 2011).

Ao profissional farmacêutico são atribuídas diversas funções, não só no que diz respeito à sua atuação na unidade de terapia intensiva, mas ao relacionar o fato de que os indivíduos que ali se encontram requerem maiores cuidados; o trabalho ocorre então de forma integrada, com uma equipe multiprofissional, de modo a otimizar da melhor forma possível o tratamento.

Segundo o *Institute of Medicine* (IOM), erros cometidos através da assistência ao paciente acarreta em um significativo número de morte todos os anos, cerca de 100 mil; destas, 7.000 mil corresponde, segundo estudos, a sua relação com os medicamentos (MAGALHÃES et al., 2016).

O uso de medicamentos pode gerar diversos efeitos indesejáveis, conhecidos como Problemas Relacionados ao Medicamentos (PRMs), que interferem, negativamente, no resultado do tratamento. Por esse motivo, o farmacêutico clínico possui papel fundamental quanto à segurança do paciente, podendo intervir diante a detecção de problemas quanto à farmacoterapia em uso, de modo que se obtenha otimização dos resultados (MAGALHÃES et al., 2016). O conjunto das atividades desempenhadas pelo farmacêutico clínico denomina-se intervenção farmacêutica (FIDELES et al., 2015).

A inserção e participação do farmacêutico clínico, no contexto da assistência ao paciente em UTI (dada a complexidade, considerado de alto risco e as demais condições que podem ser associadas) acarreta em diversas atividades, como visitas clínicas diárias, fornecendo informações à equipe integral; análise e monitorização da farmacoterapia, promovendo conciliação medicamentosa; e prevenção, identificação e notificação de reações adversas aos medicamentos (RAM) em uso, de modo a reduzir o tempo de internação e a taxa de mortalidade, melhorar os efeitos negativos, cooperando, portanto, na eficácia dos cuidados, juntamente com a equipe multiprofissional (PILAU et al., 2014; FIDELES et al., 2015).

2.5 Medicamentos, usados isoladamente ou em combinação, que interferem no intervalo QT

Atualmente, a síndrome do iQT longo adquirido é devido ao uso de medicamentos que prolongam a repolarização ventricular; por isso, este tem sido uma das causas de retirada ou restrição do uso de medicamentos, podendo estar diretamente associado à taquicardia ventricular polimórfica, ou *Torsade de pointes* (THALER, 2012; FRIEDMANN et al., 2016).

Medicamentos precisam de um monitoramento frequente e de maior cuidado nos usuários, uma vez que estes podem interferir diretamente e induzir um aumento no iQT; alguns destes, sejam utilizados isoladamente ou em combinação, potencializam o risco de ocorrência. Os medicamentos que prolongam o iQT foram definidos pela presença na lista de drogas contida no *CredibleMeds®* QT, recurso eletrônico no qual pode-se fazer ainda o cruzamento

destas drogas e obter como resultados a classificação quanto ao grau de risco da interação: menor, moderada, maior ou contraindicada. A lista de medicamentos que apresentam risco potencial de prolongar o intervalo iQT e/ou causar TdP é relativamente longa e inclui fármacos não cardíacos (AZCERT, 2013).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Identificar os medicamentos e fatores de risco para prolongamento de intervalo QT em usuários de Unidade de Terapia Intensiva (UTI) do Hospital Universitário Lauro Wanderley (HULW) no município de João Pessoa-PB.

3.2 Objetivos específicos

- Fazer levantamento bibliográfico sobre os medicamentos usados em terapia de unidade intensiva que podem interferir com o intervalo QT, quando utilizados isoladamente ou em combinação;
- Monitorar as possíveis alterações do intervalo QT no eletrocardiograma de usuários susceptíveis que estão em tratamento na unidade de terapia intensiva de um hospital de ensino;
- Sugerir possíveis intervenções farmacêuticas necessárias ao controle ou prevenção de alterações no intervalo QT.

4 CASUÍSTICA E MÉTODOS

4.1 Delineamento do estudo

Tratou-se de um estudo descritivo, com delineamento transversal e abordagem quantitativa, que propõe a identificação de medicamentos e/ou fatores de risco que podem induzir prolongamento do intervalo QT em indivíduos internados em Unidade de Terapia Intensiva (UTI).

4.2 Local do estudo

O estudo foi realizado na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) do Hospital Universitário Lauro Wanderley (HULW), um hospital-escola de grande porte (220 leitos), de nível terciário, com corpo clínico fechado, público e vinculado à Universidade Federal da Paraíba, situado no Campus Universitário I (sede), bairro Castelo Branco, no município de João Pessoa. É dividido nas áreas ambulatorial e hospitalar, com atendimentos clínicos e cirúrgicos. Sua Unidade de Terapia Intensiva (UTI) é composta por 14 leitos, dividida em duas alas (A e B), cada qual contendo 7 leitos.

4.3 Amostra do estudo

A seleção da amostra foi realizada por conveniência e compreendeu indivíduos admitidos na UTI, durante 30 dias.

4.4 Critérios de inclusão

Indivíduos maiores de 18 anos, internos na Unidade de Terapia Intensiva, que fizeram uso de medicamentos (ou associações) que podem causar prolongamento do iQT.

4.5 Critérios de exclusão

Indivíduos com tempo de permanência inferior a 48 horas na UTI.

4.6 Etapas da pesquisa

Etapa 1 - na Farmácia Clínica foram analisadas as primeiras prescrições, para identificação dos medicamentos utilizados pelos usuários. **Etapa 2** - identificação dos medicamentos que podem causar iQT prolongado, com o auxílio da lista de drogas que potencialmente prolongam iQT, contida na plataforma online *CredibleMeds*®. **Etapa 3** - inserção dos medicamentos prescritos no sistema online *Micromedex*®. **Etapa 4** – foram cruzados os medicamentos no *Micromedex*® e observado se houve interação potencial para iQT longo e suas respectivas classificações (menor, maior, moderada e contraindicada). **Etapa 5** - na presença de interação para iQT, foram solicitados os ECGs. **Etapa 6** – análise dos prontuários dos indivíduos na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) para identificação de fatores de risco. **Etapa 7** - ECG: análise para observação de prolongamento do intervalo iQT. **Etapa 8** - informativo ao médico responsável os riscos potenciais e sugestão de intervenção. **Etapa 9** – reavaliação das prescrições: houve mudança?

As prescrições utilizadas foram as que constaram mais atuais e admitidas há mais de 48h, a partir da data de início do estudo.

Na UTI, o tempo médio de internação equivale a cerca de 12 dias, possuindo baixa rotatividade. O paciente foi avaliado mais de uma vez caso tenha havido, no primeiro contato com suas referidas prescrições e posteriormente fatores de risco, potencialidade para iQT prolongado. Portanto, no estudo, foram avaliadas as prescrições mais recentes, a contar do período de início da coleta de dados até as últimas prescrições constadas até o término do mesmo período (nesse aspecto, se a primeira análise apresentou risco).

4.7 Coleta de dados

A coleta de dados realizou-se e registrou-se considerando características pré definidas em um formulário desenvolvido para este fim: idade, sexo, tempo de internamento na UTI (em horas), medicamentos em uso, e destes quais causaram prolongamento de iQT. Considerou-se fatores que associados à condição de iQT longo, potencializam o seu risco: uso de medicamentos (ou em associações) que

causam prolongamento do iQT, hipertensão arterial sistêmica (HAS), uso de diuréticos, insuficiência cardíaca (IC), doença renal crônica, doença hepática, uso de digoxina.

Visitou-se a unidade da Farmácia Clínica do devido local de estudo para ter acesso às prescrições dos indivíduos da UTI e cruzamento dos medicamentos prescritos, com a utilização das ferramentas online *Micromedex*® e com auxílio da lista contida no sistema *CredibleMeds*®, esta, apresentando os nomes dos medicamentos potenciais de risco de iQT prolongado; posteriormente realizou-se a análise dos prontuários para identificação dos demais fatores de risco, na própria unidade de terapia intensiva.

Através da análise prescritiva dos medicamentos utilizados pelos indivíduos internados e com o auxílio da lista de drogas capazes de que prolongar iQT e/ou causar *Torsades de pointes* (TdP), inserida em uma base de dado online, *CredibleMeds*®, cujo objetivo deste é reduzir o risco de danos que podem ser causados por medicamentos e suas respectivas interações, foi possível cruzar os fármacos utilizados e obter a classificação de risco por meio da interação medicamento-medicamento, cujo risco sendo, pela literatura, considerado potencial, e por meio da solicitação do eletrocardiograma (ECG) do paciente tido como suspeito, podendo ser analisado comprobatariamente na clínica, com a colaboração de um médico cardiologista do setor da clínica médica. De acordo com o *CredibleMeds*®, os medicamentos foram classificados de acordo com sua categorização dos riscos (AZCERT, 2013):

- . **Fármacos com risco conhecido de TdP** – podem prolongar o iQT, conforme evidências, apresentando ainda risco de desenvolver TdP quando utilizados conforme as recomendações.
- . **Fármacos com risco possível de TdP** – podem prolongar o iQT, no entanto não pode ser de fato provado que os medicamentos, quando utilizados segundo as recomendações, apresentam um risco de causar TdP.
- . **Fármacos com risco condicional de TdP** – podem prolongar o iQT e têm um risco potencial de causar TdP, levando em consideração certas condições conhecidas.

4.8 Análise estatística

Os dados coletados nas prescrições foram inseridos online utilizando o *Micromedex*®, auxiliado pelo *CredibleMeds*® e complementado posteriormente pelos prontuários dos usuários.

Após a coleta dos dados foram feitas tabelas e gráficos para a análise dos dados utilizando o programa *Microsoft Office Excel*® 2010 e *Microsoft Office Word*® 2010.

4.9 Expressão de dados

Esse estudo considera o que preconiza a Resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde, que possui diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas que envolvem humanos.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital Universitário Lauro Wanderley - EBSERH/UFPB, sob o parecer 2.711.930.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O prolongamento do intervalo QT está relacionado a pós despolarizações precoces e associado a um maior risco de provocar arritmias ventriculares e morte súbita cardíaca.

Assim como na literatura, diversos fatores, incluindo sexo, faixa etária medicamentos, foram associados como potenciais causadores de prolongamento do iQT (MARTINS et al., 2015).

Nesse estudo, com usuários internados (n=21) em Unidade de Terapia Intensiva de um hospital de ensino, observou-se que a maior parte era constituída de indivíduos do sexo feminino, compreendendo a 57,1% (n=12) em relação ao sexo masculino, 42,9% (n=9), como pode ser visto na Tabela 1.

Em relação a faixa etária, pode-se observar que a maioria dos indivíduos do estudo apresentavam mais de 48 anos. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), idoso é a pessoa que possui idade superior a 65 anos. Considerando-se o fato de que a idade do indivíduo (no caso, os idosos) compreende fator de risco para prolongamento do intervalo QT, pode-se dizer, que da maioria dos indivíduos analisados, 11 estavam inseridos com probabilidade potencial de desenvolver iQT longo, como observado na Tabela 1.

Tabela 1: Perfil dos indivíduos internados em Unidade de Terapia Intensiva em um hospital de ensino, João Pessoa – PB.

Sexo	N	%
Feminino	12	57,1
Masculino	9	42,9
Faixa Etária	N	%
18 – 27	1	4,8
28 – 37	1	4,8
38 – 47	1	4,8
48 – 57	5	23,7
58 – 67	7	33,3
68 – 77	3	14,6

Fonte: Dados da pesquisa, 2018.

Outro fato também relevante foi que, destes 11 indivíduos considerados idosos, a maioria correspondia ao sexo feminino (n=8), o que também corrobora, como fator de risco; e três eram do sexo masculino. No entanto, três desses indivíduos, correspondendo este número à duas mulheres e um homem, apesar de apresentarem outros fatores de risco relevantes, não faziam uso de nenhum medicamento conhecido na literatura que apresentasse risco potencial de prolongar o iQT. Desse modo, apresentou-se como fator de risco, considerando faixa etária e uso de medicamentos potenciais causadores de um intervalo QT longo, um total de seis indivíduos do sexo feminino e dois do sexo masculino.

Com a avaliação das prescrições durante o tempo de estudo pré-determinado, um total de sete indivíduos (homens e mulheres) internos na UTI não faziam uso de nenhum medicamento que apresentasse risco potencial de causar prolongamento do iQT. Dos 9 homens (100%), um n=4 compreendia os que não faziam uso destes medicamentos, o que corresponde a 44,4%; já do total de mulheres, 12 (100%), um n=3 correspondendo a 25% que não faziam uso, de acordo com a Tabela 2.

Já em relação aos indivíduos que faziam uso de medicamentos com potencial de prolongamento de iQT, dos 9 homens (100%), um n=5 faziam uso destes medicamentos, o que corresponde 55,6%, enquanto o número total de mulheres, 12, um n=9 faziam uso dos mesmos citados anteriormente, compreendendo 75%, o que pode ser observado na Tabela 2.

Tabela 2: Distribuição dos indivíduos internados há mais de 48 horas em relação ao uso ou não uso de medicamentos com potencial de prolongar o intervalo QT, em um hospital de ensino, na cidade de João Pessoa – PB.

Número de indivíduos internados que NÃO FAZEM uso de medicamentos com potencial de prolongar iQT	N	%
Homens	4	44,4
Mulheres	3	25

Número de indivíduos internados que FAZEM uso de medicamentos com potencial de prolongar iQT	N	%
Homens	5	55,6
Mulheres	9	75

Fonte: Dados da pesquisa, 2018.

Considerando que o sexo feminino é, *per si*, um fator de risco para prolongamento de iQT, o alto percentual de utilização de medicamentos que podem induzir prolongamento de iQT, é um fator adicional que pode contribuir para o aparecimento desse efeito.

Em trabalho realizado por Lemos (2013), pode-se destacar que a inserção de mulheres como fator de risco deve-se, provavelmente, a um decréscimo na reserva de repolarização relacionada com os hormônios sexuais, que, de acordo com estudos clínicos, podem estar associados a alteração da expressão dos canais de K^+ , corrente iônicas, repolarização e iQT, podendo ainda desenvolver risco acentuado de *Torsades de pointes*.

Um grande número de fármacos é responsável pelo desenvolvimento de intervalo QT longo na forma adquirida. Assim, medicamentos e interações medicamentosas devem ser considerados como fator de risco para prolongamento do iQT e desenvolvimento de *Torsades de pointes* (LEMOS, 2013).

Na Tabela 3, encontram-se os medicamentos, utilizados pelos usuários da presente pesquisa, com risco potencial de causar prolongamento de intervalo QT e *Torsades de Pointes*, cujas informações foram adquiridas a partir de uma lista desses fármacos através do *CredibleMeds®*. Os medicamentos estão agrupados de acordo com a classificação da *Anatomical Therapeutic Chemical Code* (ATC).

Tabela 3 - Classificação dos medicamentos utilizados pelos usuários, segundo a ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical Code*), com riscos potenciais de prolongar intervalo QT prescritos aos indivíduos internados na Unidade de Terapia Intensiva de um hospital de ensino, João Pessoa – PB.

APARELHO DIGESTIVO E METABOLISMO (A)

Fármacos antieméticos e antinauseantes		
	N (sozinho ou em associação)	%
Ondansetrona	6	19,3
SANGUE CARDIOVASCULAR (C)		
Diuréticos	N (sozinho ou em associação)	%
Furosemida	6	19,3
Hidroclorotiazida	1	3,2
AGENTES ANTI-INFECCIOSOS DE USO SISTÊMICO (J)		
Antimicrobianos de uso sistêmico	N (sozinho ou em associação)	%
Sulfametoxazol+Trimetoprim	1	3,2
Azitromicina	1	3,2
Levofloxacino	1	3,2
Metronidazol	2	6,4
Antimicóticos de uso sistêmico	N (sozinho ou em associação)	%
Fluconazol	4	12,9
SISTEMA NERVOSO (N)		
Psicolépticos	N (sozinho ou em associação)	%
Haloperidol	2	6,4
Risperidona	1	3,2
Quetiapina	1	3,2
Psicoanalépticos	N (sozinho ou em associação)	%
Amitríptilina	2	6,4
Escitalopram	2	6,4
Sertralina	1	3,2

Fonte: Dados da pesquisa, 2018.

No presente estudo observou-se que os medicamentos mais utilizados, segundo classificação da ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical Code*) foram: da classe A (Aparelho digestivo e metabolismo) - antiemético e antinauseante – Ondansetrona (Antagonista da serotonina (5HT₃); classe C (Sistema Cardiovascular) – diuréticos - Furosemida (diurético) e Hidroclorotiazida (diurético); classe J (Agentes anti-infecciosos de uso sistêmico) - antimicrobianos de uso sistêmico - Sulfametoxazol + Trimetoprima (Sulfonamida e trimetoprima), Azitromicina (Macrolídeo), Levofloxacino (Quinolona), Metronidazol (Derivado imidazólico), Fluconazol (Derivado de triazóis); classe N (Sistema Nervoso), - Psicoléptico - Haloperidol (Antipsicótico), Risperidona (Antipsicótico), Quetiapina (Antipsicótico) - Psicoanalépticos (Antidepressivos) – Amitriptilina (Derivado tricíclico), Sertralina (Antipsicótico), Escitalopram (Antipsicótico).

O quadro 1 mostra esses medicamentos classificados de acordo com sua classe terapêutica e mecanismo de ação.

Quadro 1: Medicamentos com potenciais riscos de causar prolongamento de iQT, com suas respectivas classes e mecanismos, encontrados com maior frequência nas prescrições dos indivíduos da UTI de um hospital de ensino.

MEDICAMENTO	CLASSE	MECANISMO DE AÇÃO
Ondansetrona	Antieméticos e antinauseantes	Antagonista dos receptores de serotonina.
Furosemida	Diuréticos de alça	Inibição da reabsorção de Na ²⁺ através da inibição reversível e competitiva do cotransportador de Na ⁺ -K ⁺ -2Cl ⁻ (NKCC2) na membrana apical das células do ramo ascendente da alça de Henle.
		Inibição da reabsorção de NaCl, quando atuam como

Hidroclorotiazida	Diuréticos tiazídico	antagonista competitivo do cotransportador de Na^+ - Cl^- NCC das células do túbulo contorcido distal; reabsorção transcelular de Ca^{2+} .
Sulfametoxazol+Trimetoprim	Sulfonamidas e trimetoprima	<p>Sulfonamidas – antimicrobianos inibidores competitivos da di-hidropteroato sintase e análogos da pteridina e ácido para-aminobenzóico (PABA). Impedem a síntese do ácido fólico.</p> <p>Trimetoprima – Antimicrobianos - inibidores competitivos da di-hidrofolato redutase.</p>
Azitromicina	Macrolídeos	Bacteristático – liga-se à subunidade ribossômica 50S da região 23S do rRNA; inibem a translação por bloquearem a cadeia polipeptídica em crescimento.
Levofloxacino	Quinolonas	Bactericida – inibe a topoisomerase II bacteriana.
		Sua ativação pela interação com ferroxidina

Metronidazol	Agente antiprotozoário	reduzida ou com nitrorredutases específicas leva à formação de compostos tóxicos para a célula. Esses compostos, aos se ligarem a proteínas, membranas celulares e ao DNA, causa uma lesão grave
Fluconazol	Antimicóticos de uso sistêmico	Inibe a 14 α -esterol desmetilase, causando, consequentemente, o rompimento das membranas dos fungos.
Haloperidol	Antipsicótico	Antagonistas dos receptores D ₂ .
Risperidona	Antipsicótico atípico	Antagonistas dos receptores D ₂ de dopamina e 5-HT ₂ de serotonina.
Quetiapina	Antipsicóticos atípicos	Antagonistas dos receptores D ₂ de dopamina e 5-HT ₂ de serotonina.

Amitriptilina	Antidepressivo tricíclico	Inibe a receptação de 5-HT e da noradrenalina ao bloquear os transportadores de recaptção de 5-HT e da noradrenalina, aumentando as respostas pós-sinápticas.
Escitalopram	Antidepressivo	Inibe seletivamente a recaptção de setotonina, aumentando, dessa forma, sua concentração; ativa os receptores de 5-HT.
Sertralina	Antidepressivo	Inibe seletivamente a recaptção de setotonina, aumentando, dessa forma, sua concentração; ativa os receptores de 5-HT.

Fonte: Golan, 2014.

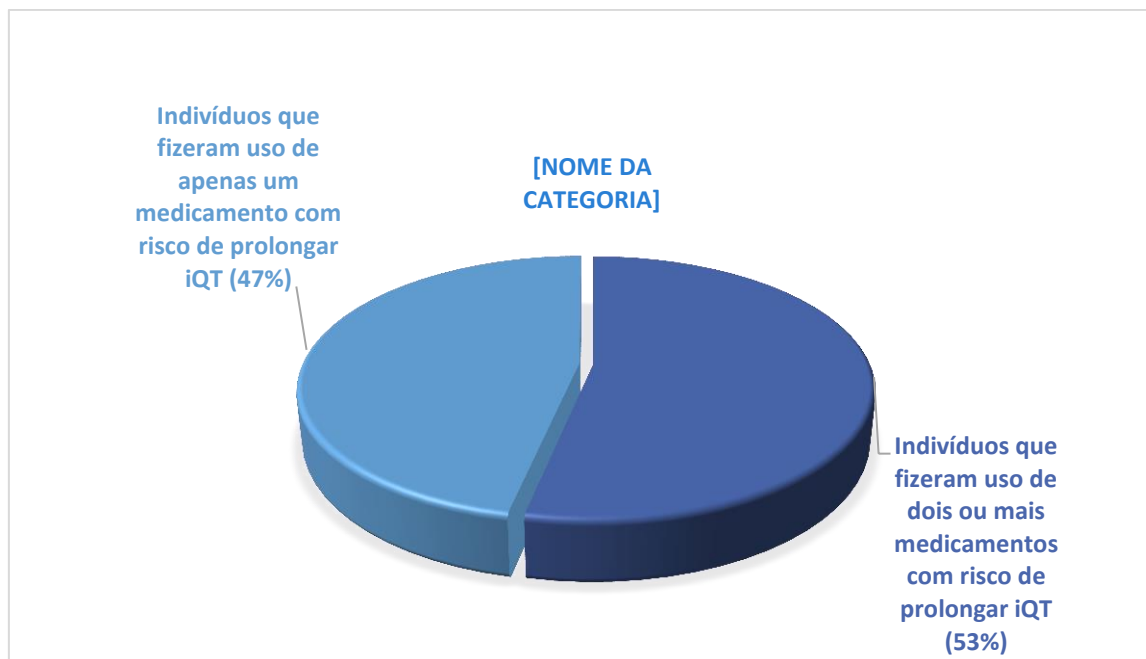
Dados da literatura descrevem que a ocorrência de interações medicamentosas torna ainda mais preocupante a probabilidade de aparecimento de iQT prolongado. Portanto, medicamentos com potencial de prolongar o iQT quando usados concomitantemente elevam esse risco (MAGALHÃES et al., 2016).

Profissionais de saúde, especialmente o farmacêutico, são responsáveis pela identificação de eventos adversos relacionados ao medicamento e monitorização da farmacoterapia do paciente, principalmente em âmbito hospitalar, de modo a evitar ou minimizar riscos subsequentes.

Dos 14 indivíduos cujas prescrições continham medicamentos descritos pela literatura com risco potencial de prolongar o intervalo QT, 53,3% fizeram uso

de pelo menos um desses medicamentos e 46,7% fizeram uso de dois ou mais medicamentos, como pode ser observado no Gráfico 1.

Gráfico 1: Percentual de indivíduos que fizeram uso de um ou mais medicamentos descritos na literatura como causadores potenciais de prolongamentos de iQT, em Unidade de Terapia Intensiva de um hospital de ensino, João Pessoa – PB.



Fonte: Dados da pesquisa, 2018.

No estudo, dos 14 indivíduos caracterizados por fazerem uso de medicamentos que podem prolongar o iQT, 46,7% (n=7) apresentaram interações medicamentosas com risco potencial, sendo 57,1% (n=4) do sexo masculino e 42,9% (n=3) do sexo feminino, observados na Tabela 4.

Tabela 4: Indivíduos internados há mais de 48 horas que faziam uso de medicamentos com potencial de prolongar iQT e apresentaram interações medicamentosas com risco potencial de prolongar iQT, em um hospital de ensino, João Pessoa – PB.

Número de indivíduos internados que usam medicamentos que podem prolongar iQT e que apresentaram interações medicamentosas potenciais	N	%
Homens	4	57,1
Mulheres	3	42,9

Fonte: Dados da pesquisa, 2018.

Dentre as interações encontradas na presente pesquisa (n=10) as interações medicamentosas mais prevalentes, que possuem risco potencial de causar iQT longo foram: Azitromicina + Fluconazol (maior), Fluconazol + Metronidazol (maior), Fluconazol + Ondansetrona (contraindicado), Haloperidol + Risperidona (maior), Haloperidol + Ondansetrona (maior), Levofloxacino + Quetiapina (maior), Levofloxacino + Sertralina (maior), Ondansetrona + Risperidona (maior), Quetiapina + Sertralina (maior).

Tais interações foram estudadas utilizando o sistema *Micromedex*®, que as classifica quanto ao risco (menor, moderada, maior e contraindicada). Na Tabela 5, pode-se observar as principais interações medicamentosas capazes de prolongar iQT, identificadas na terapia de indivíduos internados na UTI. Pode-se observar que a interação mais comum foi entre Fluconazol e Metronidazol, observada em dois usuários. Ainda, observa-se que a maior parte das interações medicamentosas (88,9%) foi classificada como maior.

Segundo Fildes (2015), indivíduos que requerem maiores cuidados, ou seja, aqueles internados em unidade de terapia intensiva (UTI), apresentam maiores riscos de ocorrência de reações adversas.

Tabela 5 - Distribuição das principais interações medicamentosas com risco de prolongar iQT observadas na terapia de indivíduos internados na UTI de um hospital de ensino, João Pessoa – PB.

Interações medicamentosas com potenciais risco de prolongar o intervalo QT	N	%
Azitromicina + Fluconazol	1	10
Fluconazol + Metonidazol	2	20
Fluconazol + Ondansetrona	1	10
Haloperidol + Risperidona	1	10
Haloperidol + Ondansetrona	1	10
Levofloxacino + Quetiapina	1	10
Levofloxacino + Sertralina	1	10
Ondansetrona + Risperidona	1	10
Quetiapina + Sertralina	1	10

Fonte: Dados da pesquisa, 2018.

Do total de sete indivíduos que apresentaram interação medicamentosa com uso de medicamentos que podem prolongar o iQT, quatro indivíduos apresentaram apenas uma interação enquanto dois indivíduos apresentaram três interações, o que leva a pensar que quanto maior o número de interações medicamentosas causadas pelo uso de medicamentos com potencial de tornar o iQT longo, maiores são os riscos que estes indivíduos podem apresentar no eletrocardiograma (ECG), um iQT positivo, ou seja, longo.

No estudo, os antimicrobianos foram prescritos e utilizados com grande frequência e observados nas interações medicamentosas encontradas, com potenciais riscos de prolongar o intervalo QT.

Segundo Martins et al. (2015) alguns antimicrobianos foram associados ao desenvolvimento do iQT longo e TdP.

Na presente pesquisa, foram caracterizadas as interações medicamentosas encontradas de acordo com as suas respectivas gravidades e relevâncias clínicas Quadro 2.

Quadro 2: Interações medicamentosas potenciais, observadas na farmacoterapia dos indivíduos internados na UTI de um hospital de ensino, João Pessoa – PB, classificadas de acordo com sua gravidade e relevância clínica

Medicamentos	Gravidade	Relevância clínica
Azitromicina+ Fluconazol	Maior	O uso concomitante de AZITROMICINA e FLUCONAZOL pode resultar em um risco aumentado de prolongamento do intervalo QT.
Fluconazol+ Metronidazol	Maior	O uso concomitante de METRONIDAZOL e outras DROGAS que PROLONGAM o INTERVALO QT pode resultar em aumento do risco de prolongamento do intervalo QT e arritmias.
Fluconazol+ Ondansetrona	Contraindicado	O uso concomitante de FLUCONAZOL e ONDANSETRONA pode resultar num aumento do risco de prolongamento do intervalo QT.

Haloperidol+ Risperidona	Maior	O uso concomitante de HALOPERIDOL e RISPERIDONE pode resultar num aumento do risco de prolongamento do intervalo QT.
Haloperidol+ Ondansetrona	Maior	O uso concomitante de HALOPERIDOL e ONDANSETRONA pode resultar num aumento do risco de prolongamento do intervalo QT.
Levofloxacino+ Quetiapina	Maior	O uso concomitante de QUETIAPINA e AGENTES PROLONGADORES DO INTERVALO QT pode resultar em aumento do risco de prolongamento do intervalo QT.
Levofloxacino+ Setralina	Maior	O uso concomitante de SERTRALINA e DROGAS PROLONGADORAS DO INTERVALO QT pode resultar em aumento do risco de prolongamento do intervalo QT.
Ondansetrona+ Risperidona	Maior	O uso concomitante de ONDANSETRONA e outras DROGAS que PROLONGAM o INTERVALO QT pode resultar em aumento do risco de prolongamento do intervalo QT e arritmias.
Quetiapina+ Setralina	Maior	O uso concomitante de SERTRALINA e DROGAS PROLONGADORAS DO INTERVALO QT pode resultar em aumento do risco de prolongamento do intervalo QT.

Fonte: Dados da pesquisa, 2018.

De acordo com Martins et al. (2015), o uso de dois ou mais medicamentos que aumentem a potencialidade de prolongar o intervalo QT e de induzir o desenvolvimento de *Torsade de pointes* pode estar relacionado a uma interação farmacocinética, na qual um fármaco propicia o aumento da concentração

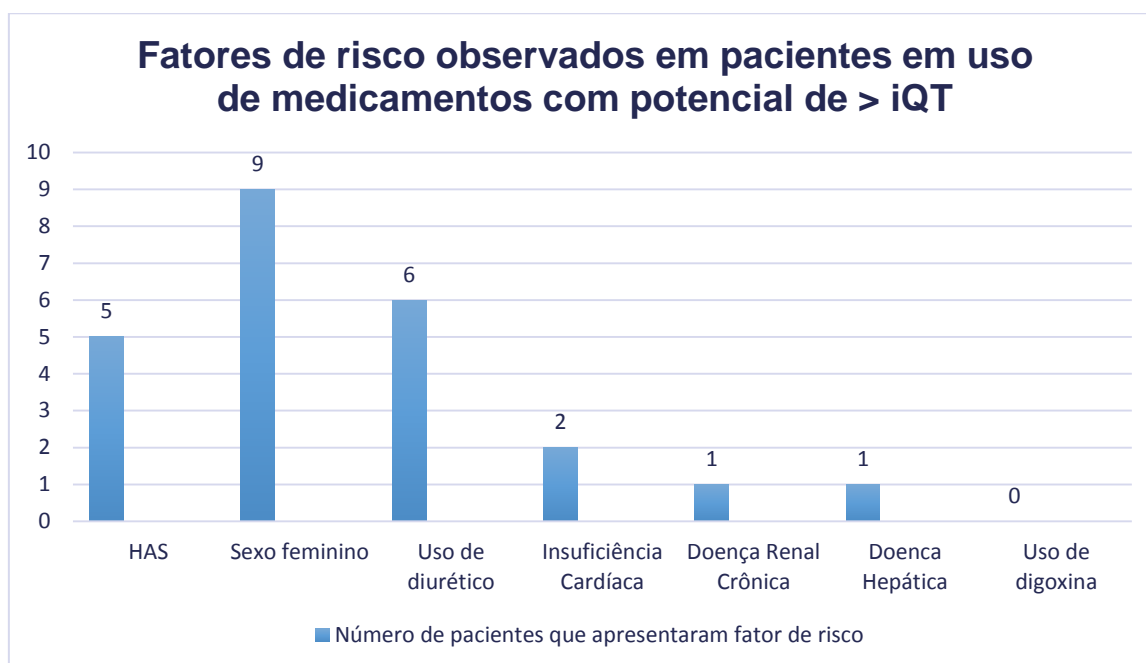
plasmática do outro, ou uma interação farmacodinâmica, na qual é possível haver potencialização do efeito de um fármaco.

Mediante a utilização de medicamentos que apresentaram risco potencial de causar prolongamento do intervalo QT ou *Torsade de pointes*, quando usados em associação, foram solicitados os eletrocardiogramas para a avaliação da real existência de um iQT longo positivo. Do número total de usuários para os quais foi solicitado ECG (n=7), apesar do risco iminente, apresentando interações com classificação de risco, em sua maioria, maiores e até mesmo contraindicada, o que resultaria numa significativa probabilidade de um resultado positivo, nenhum destes, apresentou, de fato, um prolongamento do iQT.

Diversos fatores de risco podem estar relacionados com o prolongamento potencial do intervalo QT quando associados a outros fatores, como o uso de medicamentos. Dentre estes fatores podem ser considerados indivíduos que apresentam Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), Insuficiência Cardíaca (IC), Doença Renal Crônica, Doença Hepática, sexo feminino, fazem uso de diuréticos ou uso de digoxina (MARTINS, J. M.; FIGUEIREDO, 2015).

Na presente pesquisa, considerando-se os indivíduos (n=19) que fizeram uso de medicamentos que podem tornar o iQT longo: cinco apresentaram HAS, nove correspondiam ao sexo feminino, seis faziam uso de diurético, dois possuíam IC, um possuía Doença Renal Crônica, um possuía Doença Hepática e nenhum paciente apresentou em sua prescrição o uso de digoxina, como pode ser visto no Gráfico 2.

Gráfico 2: Número de indivíduos que apresentaram fatores de risco relacionados ao risco potencial de prolongamento do intervalo QT, em Unidade de Terapia Intensiva de um hospital de ensino, João Pessoa – PB.



Fonte: Dados da pesquisa, 2018.

As intervenções farmacêuticas foram feitas, diante da existência, principalmente das interações medicamentosas, através do acompanhamento da farmacoterapia prescrita, considerando, junto com o corpo clínico, o risco-benefício para o paciente. Nestes casos, como foram analisados os eletrocardiogramas, e em nenhum destes foi observado alteração real, não houve a necessidade de ajuste de dose ou retirada de medicamento. A farmacoterapia foi reavaliada durante todo o período em que os usuários estiveram internados e consideradas, nesse estudo, durante todo o tempo em que a pesquisa foi realizada.

6 CONCLUSÕES

A avaliação dos dados apresentados permite concluir que:

- Vários medicamentos utilizados em terapia intensiva, de diferentes classes, são capazes de prolongar iQT, quando usados isoladamente ou em combinação.

- Apesar dos riscos potenciais de prolongamento de iQT observados nos usuários em estudo, em decorrência tanto do uso de medicamentos como da presença de fatores de risco, não foi comprovado, por meio do eletrocardiograma (ECG), o prolongamento real do iQT.

- O farmacêutico clínico, a partir da avaliação das prescrições e identificação de riscos relacionados à farmacoterapia dos pacientes internados na Unidade de Terapia Intensiva, colabora, de forma eficaz, para a otimização dos resultados, avaliando diversos critérios e considerando, principalmente, o risco-benefício para o paciente.

REFERÊNCIAS

AIRES, M. M. **Fisiologia / Margarida de Mello Aires**. 4.ed. [Reimpr.]. - Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2018.

AZCERT. CredibleMeds.org. [internet] 2013. [citado 2013 Nov 20]. Disponível em: <<http://www.crediblemeds.org>> Acesso em: 10 abr 2018.

BARCELOS, A. M. et al. Síndrome do QT longo e torsades de pointes pós-parto. **Arq. Bras. Cardiol.**, vol.93 n.4, São Paulo, Oct. 2009.

BRUNTON, L. L.; CHABNER, B. A.; KNOLLMANN, B. C. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gilman**. 12. ed. Porto Alegre: Mc Graw Hill – Artmed, 2012.

CONSTANZO, L. **Fisiologia: Revisão e questões comentadas**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2018.

COSTA, L. S. Atuação do farmacêutico em unidade de terapia intensiva: impacto da farmácia clínica no acompanhamento da terapia medicamentosa. **Dissertação de mestrado**, Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas, Campinas-SP, 2014.

DOUGLAS, C. R. **Tratado de Fisiologia: Aplicado às Ciências Médicas**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.

FERRACINI, F. T.; BORGES FILHO, W. M. **Farmácia Clínica: Segurança na prática hospitalar**. São Paulo: Atheneu, 2011: Elsevier, 2011.

FIDELIS, G. M. A. et al. Recomendações farmacêuticas em unidade de terapia intensiva: três anos de atividades clínicas. **Rev Bras Ter Intensiva.**, v.27, n.2, p.149-154, 2015.

FONSECA, D. J.; SILVA, M. J. V. Canalopatias cardíacas: o papel das mutações nos canais de sódio. **Rev Port Cardiol.**, v.37, n.2, p.179---199, 2018.

FOX, S. I. **Fisiologia humana**. [tradução de Marcos Ikeda]. 7. ed. Barueri, SP: Manole, 2007.

FRIEDMANN, A. A. et al. **Diagnóstico diferencial no eletrocardiograma**. 2. ed. Barueri, SP: Manole, 2016.

GOLAN, D. E. et al. **Princípios de farmacologia**: a base fisiopatológica da farmacoterapia. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014.

GONZALEZ, M. M. C.; GEOVANINI, G. R.; TIMERMAN, S. **Eletrocardiograma na sala de emergências**: guia prático de diagnóstico e condutas terapêuticas. 2. ed. Barueri, SP: Manole, 2014.

GUYTON, A. C.; HALL, J. E. **Tratado de Fisiologia Médica**. 11. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006.

KOEPPEN, B. M.; STANTON, B. A. **Berne & Levi Fisiologia**. 6. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009.

LEMO, L. F. M. Medicamentos com potencial para prolongar o intervalo QT e precauções a ter na prática clínica com a sua utilização. Experiência Profissionalizante na Vertente de Farmácia Comunitária e Investigação. **Dissertação de Mestrado**, Universidade da Beira Interior, Covilhã-PT, 2013, p.102.

_____. Revisión: Medicamentos com potencial para prolongarem o intervalo QT e precauções a ter na prática clínica com a sua utilização. **Rev. OFIL**. v. 25, n.1, 2015.

MAGALHÃES, A. C. A. F. et al. Avaliação da implantação do serviço de farmácia clínica na Unidade de Terapia Intensiva para contribuir na segurança do paciente. **Rev Med Minas Gerais**., v.26, n.5, p.S16-S22, 2016.

MARTINS, J. M.; FIGUEIREDO, T. P.; COSTA; REIS, A. M. M. Medicamentos que podem induzir prolongamento do intervalo QT utilizados por idosos em domicílio. **Revista Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**. v.36, n.2, p.297-305. 2015.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Conselho Nacional de Saúde. **Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012.** Disponível em: < http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/2013/res0466_12_12_2012.html >

MOHRMAN, D. E.; HELLER, L. J. **Fisiologia Cardiovascular.** 6. ed. Porto Alegre: Mcgraw-hill, 2007.

MOORE, K. L.; DALLEY II, A. F.; AGUR, A. M. R. **Anatomia orientada para clínica.** 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014.

MOURÃO JÚNIOR, C. A.; ABRAMOV, D. M. **Fisiologia essencial.** Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011.

PILAU, R.; HEGELE, V.; HEINECK, I. Atuação do Farmacêutico Clínico em Unidade de Terapia Intensiva Adulto: Uma Revisão da Literatura. **Rev. Bras. Farm. Hosp. Serv. Saúde.**, v.5, n.1, p.19-24, 2014.

REIS, H. J. L. et al. **ECG Manual Prático do eletrocardiograma.** São Paulo: Atheneu, 2013.

RUSTUM, M. D.; MANSUR, E.; ANDREA, B. R. BAV Avançado e Taquiarritmia Sustentada do Tipo Torsades de Pointes: registro ambulatorial de 24 horas. **Revista SOCERJ.** v.2, n.1, p.59-62, 2008.

SANTOS, N. C. M. **Anatomia e fisiologia humana.** 2. ed. São Paulo: Érica, 2014.

SILVA, V. A. R. P. Alterações do intervalo QT no Eletrocardiograma: Síndrome do QT longo e Síndrome do QT curto. **Mestrado Integrado em Medicina,** Faculdade de Medicina, Universidade do Porto, 2013/2014.

SILVERTHORN, D. U. **Fisiologia Humana: uma abordagem integrada.** 7. ed. Porto Alegre: Artmed, 2017.

STORPIRTIS, SÍLVIA et al. **Farmácia clínica e atenção farmacêutica.** – [Reimpr.]. – Rio de Janeiro : Guanabara Koogan, 2017.

SUBBIAH, R. N. et al. Torsades de pointes during complete atrioventricular block: Genetic factors and electrocardiogram correlates. **Can J Cardiol.** v.26, n.4, p. 208–212, 2010.

THALER, M. S. **ECG Essencial:** Eletrocardiograma na prática diária. 7. ed. Porto Alegre: Artmed, 2012.

TORTORA, G. J.; DERRICKSON, B. **Princípios de Anatomia e Fisiologia.** 14. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017.

WIDMAIER, E. P.; RAFF, H.; STRANG, K. T. **Vander - Fisiologia Humana:** Os mecanismos das funções corporais. 14. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2007.

WILLIAMS, L.; WILKINS. **Interpretação de ECG - Série incrivelmente fácil.** 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2012.

YAP Y.G, CAMM A.J. Drug induced QT prolongation and torsades de pointes. **Heart.** v. 89, n.11, p.1363–1372, 2003.

ZHANG, YiYi. et al. Duração do intervalo QT e taxa de mortalidade. **Arch. Intern. Med.** v.171, n. 19, p. 1727-1733, 2011.

APÊNDICE A – FORMULÁRIO PARA COLETA DE DADOS**IDENTIFICAÇÃO DE MEDICAMENTOS E FATORES DE RISCO PARA
PROLONGAMENTO DO INTERVALO QT EM PACIENTES DE UNIDADE DE TERAPIA
INTENSIVA DE UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO****FORMULÁRIO PARA COLETA DE DADOS**

Prontuário: _____ Data da Coleta: ____/____/____

Sexo: () Masculino () Feminino Idade: _____

Tempo de Internamento na UTI (em horas): _____

Medicamentos em uso:

Medicamentos (ou associações) em uso que causam prolongamento do iQT:

Fatores de risco:

- () Uso de medicamentos (ou associações) que causam prolongamento do iQT
- () Hipertensão Arterial Sistêmica
- () Sexo Feminino
- () Uso de diuréticos
- () Insuficiência cardíaca
- () Doença Renal Crônica
- () Doença hepática
- () Uso de digoxina

Houve prolongamento no iQT: () Sim () Não